Postverlagsort Würzburg 2

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

BEGRÜNDET VON A. BERLINER UND C. THESING

UNTER BESONDERER MITWIRKUNG VON
ERICH v. HOLST

HERAUSGEGEBEN VON
ERNST LAMLA

BEIRAT:
J. BARTELS · E. BEDERKE · H. BROCKMANN · P. TEN BRUGGENCATE · C. W. CORRENS · H. J. DEUTICKE
R. GRAMMEL · O. HAHN · R. HARDER · M. HARTMANN · W. HEISENBERG · A. KÜHN · M. v. LAUE
H. MARTIUS · R. W. POHL · W. WEIDEL

ORGAN DER MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN
ORGAN DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER NATURFORSCHER UND ÄRZTE

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

45. JAHRGANG **HEFT 4** (ZWEITES FEBRUARHEFT) **1958**

INHALT

AUFSÄTZE Seite

Statistische und experimentelle Grundlagen zum Lungenkrebsproblem. Von F. KRÖNING 73

KURZE ORIGINALMITTEILUNGEN

Dimensionslose kinematische und dynamische Zustandsgrößen bei gemischt elastisch-plastischer Biegung. Von A. TROOST 80

Das magnetische Verhalten von Einkristallen aus Fe-Al-Legierungen im Überstrukturgebiet Fe_3Al. II. Magnetostriktion und spez. Widerstand. Von H. GENGNAGEL 81

Rückbildung des ω-Zustandes in Ti-Mo- und Ti-V-Legierungen. Von K. LÖHBERG und H. WESTPHAL 82

Molecular Dimension from Latent Heat of Vaporization. Von S. S. MITRA und N. K. SANYAL 82

Seite

Die Kristallstruktur von $Na_2Zn(SO_4)_2 \cdot 4\,H_2O$. Von M. GIGLIO 82

Zur Struktur der Alkalidichromate. Von U. KLEMENT 83

Analogies among Certain Carbonate-Containing Minerals and Bones and Teeth. Von D. MCCONNELL 83

Pyrocatechol Violet as a Colorimetric Reagent for the Estimation of Molybdenum, Vanadium and Tungsten. Von A. K. MAJUMDAR und C. P. SAVARIAR 84

Stabilities of chelates of quinolinic and lutidinic acids with bivalent metals. Von M. YASUDA und K. YAMASAKI . . . 84

Use of Ethylenediaminetetraacetic acid in Estimation of Complexed Sugars in Molasses. Von J. P. SHUKLA, S. C. JOLLY und K. A. PRABHU 84

(Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses auf der 2. Umschlagseite)

RADIO CORPORATION OF AMERICA
NEW YORK, N.Y., USA.
Multiplierröhren, Spezialröhren, Empfängerröhren

HEWLETT-PACKARD COMPANY
PALO ALTO, CALIF., USA
Laborgeräte, komplette Meßplätze

ALLEN B. DU MONT LABORATORIES INC.
CLIFTON, NEW JERSEY, USA.
Oszillographen, Multiplierröhren Kathodenstrahlröhren

CASCADE RESEARCH CORPORATION
LOS GATOS, CALIF., USA.
Ferrit-Teile

THE HARSHAW CHEMICAL CO.
CLEVELAND, OHIO, USA.
Natrium-Jodid und verwandte Kristalle

EITEL-McCULLOUGH INC.
SAN BRUNO, CALIF., USA.
Hochleistungs-Klystronröhren, Sende- und Verstärkerröhren

Alleinvertrieb für Deutschland:
SCHNEIDER, HENLEY & CO. G.M.B.H.
München 59 · Groß-Nabas-Straße 11 · Ruf: 46277 · Telegramm: Elektradimex

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

Begründet 1913 von *A. Berliner* und *C. Thesing*. 1934/35 herausgegeben von *H. Matthée*, 1936—1944 herausgegeben von *F. Süffert*, 1945—1949 herausgegeben von *A. Eucken*.

Beilage: „Mitteilungen der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte".

Bildet die Fortsetzung der „Naturwissenschaftlichen Rundschau", begründet 1886 und bis 1912 (Jahrgang 27) herausgegeben von *J. Bernstein, V. Meyer, B. Schwalbe, W. Sklarek* u. a. Braunschweig, F. Vieweg & Sohn.

Organ der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte und Organ der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften (bis 1948 Organ der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft).

Die **„Naturwissenschaften"** erscheinen zweimal monatlich. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung und jedes Postamt entgegen. Preis vierteljährlich 15.— DM, für das einzelne Heft 3.— DM, zuzüglich Postgebühren. Die Mitglieder der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte erhalten die Zeitschrift im Abonnement mit einem Nachlaß von 20%. Für Studierende der Naturwissenschaften ermäßigt sich der Bezugspreis auf vierteljährlich 11.25 DM zuzüglich Zustellgebühren. Lieferung läuft weiter, wenn nicht vier Wochen vor Quartalschluß abbestellt wird. Der Bezugspreis ist im voraus zahlbar.

Nachdruck: Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskripts und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Sonderdrucke: Den Verfassern von Originalbeiträgen und Kurzen Originalmitteilungen stehen 75 Exemplare kostenfrei zur Verfügung.

Anschrift der Redaktion:
(20b) Göttingen, Jennerstr. 21, Tel. 59717

Anzeigen werden von der Anzeigenabteilung des Verlages (Berlin W 35, Reichpietschufer 20 [Britischer Sektor], Tel. 24 92 51) angenommen. Die Preise wolle man unter Angabe der Größe und des Platzes erfragen.

Springer-Verlag
Berlin · Göttingen · Heidelberg

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses von der 1. Umschlagseite

Seite

Masonin, ein neues Amaryllidaceen-Alkaloid. Von H.-G. Boit und W. Döpke . . . 85
Reduktion von Pyocyanin durch Glucoseoxydase. Von A. M. Nielsen . . . 85
Über Carboxylierungen mit Oxalylbromid. Von W. Treibs und H. Orttmann . . . 85
Der Einfluß von Arsenit auf die Biosynthese des Erythromycins. Von V. Musílek und V. Ševčík . . . 86
Zur UV-Absorption Vitamin D-analoger Chromophore. Von H. H. Inhoffen und K. Irmscher . . . 86
Markierung von Proteinen mit fluoreszierenden Farbstoffen. Von H. Uehleke . . . 87
Change in Free Amino Acid Content of A. Niger during Biosynthesis of Citric Acid. Von P. N. Raina und C. V. Ramakrishnan . . . 88
Vergleichende Untersuchung der Oxydation von Oxyhämoglobin Neugeborener und Erwachsener durch Kaliumferricyanid bei verschiedener Sauerstoffspannung. Von K. Betke und P. Scholz . . . 88
Aerobe Gärung und Äthanol-Umsatz. Von A. Betz . . . 88
Respirationsmessung als Nachweis der Umwandlung von Steroiden bei Mikroben. Von A. Čapek, H. Pavlu und O. Hanč 89
Observations on the Intravacuolar Protoplasm. Von V. Soran 89
Pigmentbildung und Phagozytose bei Melanoblasten in vitro. Von E. Güttes . . . 90
Weitere Beobachtungen über die Wirkung des Virus der Hühnermyeloblastose auf die Glykolyse. Von A. Graffi, E. J. Schneider und G. Sydow . . . 91
The Origin of Enzyme-Inhibitors in Tissue Cultures Infected with Poliomyelitis Virus. Von E. Kovacs, Ch. Genest und J. Kovacs . . . 91
Die papierelektrophoretischen Lipoproteinveränderungen im Serum von Kaninchen nach letaler Röntgen-Strahlendosis. Von D. Wiedermann und M. Pospíšil . . . 92
Über die Beziehung der argentaffinen Zellen Kultschitzkys zu Hypothermie und Strahlenexposition. Von V. Uher . . . 92
Gliazellveränderungen und Modifikation der Gliareaktion bei experimentellen Leberschädigungen. Von T. Maros, B. Nagy und J. Kelemen . . . 92
A Quantitative and Histochemical Study of Lipase Activity in the Pectoralis Major Muscle of the Bat. Von J. C. George, A. K. Sushila (Miss) und K. S. Scaria . . . 93
Beziehung des DL-Methionins zu der Anfallbereitschaft und der Wasseraufnahme bei Ratten. Von F. Horák und J. Koloušek . . . 93
Über Digitoxin-Metaboliten bei der Ratte. Von K. Repke . . 94
Zum Einfluß von Vitamin A und E auf die Atherosklerose. Von H. Gebauer . . . 94
Diploide Dryopteris austriaca in Deutschland. Von W. Döpp 95
A Preliminary Meiotic Study in Citrus Assamensis — a Structural Hybrid. Von S. P. Naithani und S. S. Raghuvanshi 95
Einfluß der Gibberelline auf die Tageslängenabhängigkeit der Samenkeimung von Kalanchoë. Von R. Bünsow und K. v. Bredow . . . 95
Zur metabolischen Verschiedenheit von Tierhypnose, Ruheschlaf, Kältestarre und Winterstarre. Von D. Svorad . 96

BESPRECHUNGEN

W. Brügel, Einführung in die Ultrarotspektroskopie. (Ref.: M. Czerny) . . . 96

Redaktionelle Hinweise

Alle Sendungen und Zuschriften sind zu richten an:

Redaktion der Naturwissenschaften,

(20b) Göttingen, Jennerstr. 21, Tel. 59717.

In sämtlichen Fällen erhalten die Autoren eine Bestätigung über das Eintreffen von Manuskripten sowie über deren Annahme oder Ablehnung. In den Aufsätzen sind seltene und nur einem kleinen Leserkreis verständliche Fachausdrücke nach Möglichkeit zu vermeiden oder in einer Fußnote kurz zu erläutern. Literaturzitate sind fortlaufend zu numerieren; die angeführten Arbeiten werden dann in einem Literaturverzeichnis am Schluß der Arbeit zusammengestellt. Bei Erläuterung des Textes durch Figuren ist überflüssiger Aufwand zu vermeiden. Figurenvorlagen für Strichätzungen sind so sorgfältig herzustellen, daß nach ihnen ohne weitere Rückfragen Reinzeichnungen angefertigt werden können. Diese werden zur Zeitersparnis den Autoren im allgemeinen nicht vorgelegt, sondern seitens der Redaktion kontrolliert.

Photographische Abbildungen (Autotypien) können gebracht werden, soweit sachlich erforderlich. In vielen Fällen läßt sich jedoch das Wesentliche durch eine (leichter reproduzierbare) Zeichnung ebensogut zeigen.

Korrekturen.

Die Autoren der Aufsätze, Berichte und Buchbesprechungen erhalten eine Fahnenkorrektur, deren umgehende Erledigung und Rücksendung erbeten wird.

Bei den KOM wird zur Beschleunigung des Erscheinens die Korrektur von Text und Abbildungen von der Redaktion besorgt, soweit nicht der Autor bei Einsendung des Manuskriptes ausdrücklich den Wunsch äußert, diese Arbeit selbst vorzunehmen. Bei KOM ohne Figuren soll hierdurch das Erscheinen innerhalb 4 Wochen nach Eingang bei der Redaktion ermöglicht werden.

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

45. Jahrgang Heft 4 (Zweites Februarheft) 1958

Statistische und experimentelle Grundlagen zum Lungenkrebsproblem *)

Von FRIEDRICH KRÖNING, Göttingen

Zum ersten Mal wurde in den 30er Jahren eine Häufung von Lungentumorfällen festgestellt. Zugleich wurde schon zu dieser Zeit eine Beziehung zwischen Lungenkrebs und Tabakrauchen vermutet [*18*], [*34*]. Die erste *sichere* Beziehung zwischen Lungenkrebs und Tabakrauchen wurde indes erst 1950 veröffentlicht [*42*]. Die Publikationen über dies Problem sind seit diesem Zeitpunkt lawinenartig angewachsen. In dieser Zusammenstellung beschränken sich die Literaturangaben auf neuere ausländische Arbeiten, aus denen die ältere Literatur ersichtlich ist.

Statistik der Zunahme des Lungenkrebses

Die Zunahme des Lungenkrebses ist in allen bisher untersuchten Ländern beobachtet worden. Sie ist jedoch in verschiedenen Ländern von verschiedenem Ausmaß: Höchstwerte finden sich in Großbritannien, der niederste Wert wurde bisher in Island gefunden. Auch Japan hat eine auffallend niedere Lungenkrebsfrequenz. Der Anstieg ist stets bis etwa zum 1. Weltkrieg unbedeutend und mit großer Wahrscheinlichkeit eine Folge besserer Diagnostik. Er wird merklich größer zwischen den beiden Weltkriegen und ist heute noch in allen Ländern im Anstieg. Die Höchstzahl der Lungentumorrate ist offenbar noch an keinem Punkt der Erde erreicht.

Es ist nicht anzunehmen, daß das Anwachsen der Lungentumorrate nur auf besserer Diagnostik beruht, und zwar nach DOLL aus folgenden Gründen [*10*]:

1. Die Zunahme findet sich fast ausschließlich beim männlichen Geschlecht. Sie ist nur ganz gering bei Frauen.

2. Die Zunahme ist bei verschiedenen Altersgruppen verschieden hoch.

3. Die Zunahme besteht nur bei bestimmten histologischen Typen.

Zu 1. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß in allen Ländern vor dem Einsetzen des Anstiegs in der Lungentumorrate Frauen und Männer gleich häufig an Lungenkrebs starben. Danach ist der Anstieg bei den Männern ganz rapid — nach den Ländern allerdings verschieden stark — gewachsen, er ist bei den Frauen nur gering oder garnicht vorhanden. Im Jahre 1951 lag zudem die Anzahl der Lungenkrebstodesfälle pro 1000000 Einwohner in 9 Ländern bei den Frauen zwischen 34 und 46, das sind Zahlen gleicher Größenordnung; nur in Großbritannien und Finnland finden sich höhere Werte zwischen 61 und 104. Die entsprechenden Werte für Männer sind in allen Ländern um ein Mehrfaches höher [*10*]. Die unterschiedliche Anfälligkeit der Geschlechter ist heute noch unbefriedigend geklärt und deshalb zunächst als Phänomen zu werten.

Zu 2. In den letzten Jahrzehnten hat sich der Altersaufbau in den Kulturvölkern in dem Sinne verändert, daß die Lebensaussichten der älteren Bevölkerungsteile größer geworden sind. Dadurch hat der Anteil der älteren Menschen am Gesamtbestand der Bevölkerung zugenommen. Da der Lungenkrebs eine Alterserkrankung ist, weil er selten vor dem 35. Lebensjahr auftritt und seine Häufigkeit mit höherem Alter stetig zunimmt, sind wegen des verschiedenen Altersaufbaus der Bevölkerungen in den vergangenen Jahrzehnten zunehmend mehr Lungenkrebse zu erwarten. Es ließ sich für verschiedene Länder (Dänemark [*5*], England [*28a*], USA [*13*]) indes zeigen, daß trotz der verschiedenen Situationen in den Ländern die Zunahme für jede Altersklasse der Männer reell ist und zwar in dem Sinne, daß bei Männern, die in aufeinanderfolgenden Jahrzehnten geboren sind, carcinogene Noxen zunehmend wirksam geworden sein müssen, die für die später Geborenen fataler sind als für früher Geborene.

Zu 3. Es ist das Verdienst KREYBERGS [*27*], nachgewiesen zu haben, daß die Zunahme an Lungenkrebs — zunächst für Norwegen — nicht alle histologisch erfaßbaren Krebsformen einschließt. Diese Erkenntnis zeigte sich auch in anderen Materialsammlungen [*41*]. Neuerdings konnte KREYBERG in Zusammenarbeit mit den Engländern DOLL und HILL [*12*] zeigen, daß diese Beziehungen auch für Großbritannien gelten, wo sie zunächst nicht zu bestehen schienen [*11b*]. Man muß danach 2 Gruppen von Lungenkrebsformen unterscheiden:

1. Die *„epidermoiden" Tumoren*, verhornende Plattenepithelcarcinome, großzellige und kleinzellige Carcinome, und

2. *Adenomatöse Tumoren*, Adenome, Adenocarcinome und Alveolarzellcarcinome. Die Zunahme an Lungenkrebsfällen bezieht sich nur auf die erste Gruppe, die epidermoiden Geschwulstformen. Die absolute Häufigkeit der zweiten Gruppe, der Adenome, ist in den verschiedenen Zeiträumen konstant geblieben, bzw. ist die geringfügige Zunahme durch bessere Diagnostik erklärt. Dagegen ist der Anteil der zweiten Gruppe bei Männern und Frauen zur Zeit verschieden, in Norwegen z.B. fanden sich 1955 bei den Frauen 90% Adenome, bei den Männern nur 20% [*27*]. Dagegen ist die Zunahme der epidermoiden Geschwülste bei den Männern stark, bei den Frauen ganz gering.

Will man Todesfälle an Lungenkrebs sicher erfassen, muß man daher den verschiedenen Altersbau der Bevölkerung und die Histologie der gefundenen Tumoren berücksichtigen. Es ist notwendig, die Adenome und die Adenocarcinome aus der Betrachtung auszulassen und die Krebsstatistiken nach dem Altersaufbau zu standardisieren. Dieses Verfahren setzt sich immer mehr durch.

Da die genotypische Struktur der Bevölkerung in den in Betracht kommenden Zeitabschnitten sich nicht geändert haben kann, können nur exogene Noxen für

*) Referat, gehalten im Auftrage des Präsidenten des Deutschen Zentralausschusses für Krebsbekämpfung (DZA), Professor Dr. H. MARTIUS, auf der Hauptversammlung des DZA am 7. September 1957 in Göttingen.

die Zunahme an Lungenkrebsen verantwortlich gemacht werden. Zunächst schien es, daß dafür nur eine, das Tabakrauchen, insbesondere das Zigarettenrauchen, verantwortlich sei.

Lungenkrebs und Tabakrauchen

Schon 1939 stellte F. H. MÜLLER [*34*] fest, daß unter Nichtrauchern der Lungenkrebs seltener ist als unter Rauchern. Diese zunächst lapidare Feststellung hat sich in allen Statistiken bestätigt und kann als reell angesehen werden [*11a*]. Es stellte sich weiterhin heraus, daß die Zunahme parallel geht mit einem erhöhten *Tabakverbrauch* in den verschiedenen Ländern. Länder mit geringem Tabakkonsum haben im allgemeinen eine niedere Lungentumorrate als solche mit hohem Konsum. Auch ist in den Ländern, in denen der Tabakverbrauch seit der Jahrhundertwende stark gestiegen ist, der Anstieg in der Tumorhäufigkeit höher, in graphischer Darstellung damit steiler als in den Ländern, in denen der Tabakverbrauch weniger zunahm. Endlich hat sich in den letzten 60 Jahren ganz allgemein der Zigarettentabakkonsum gegenüber dem Pfeifen- und Zigarrentabakkonsum erheblich erhöht. In den Ländern, in denen dieses Überhandnehmen der Zigaretten gegenüber dem Zigarrentabak und dem Pfeifentabak besonders ausgeprägt ist, ist auch die Lungentumorrate besonders stark gewachsen, sie geht aber nicht streng proportional dem Tabakkonsum. Die Literatur über die Zunahme des Zigarettenkonsums bei ansteigender Lungenkrebsfrequenz ist sehr umfangreich. Solche Untersuchungen sind aber nicht *beweisend* für einen sicheren Zusammenhang zwischen Lungenkrebs und Zigarettenrauchen.

Als *beweisend* gelten vielmehr 2 Arten von Untersuchungen. Das sind *retrospektive* und *prospektive* Erhebungen.

Bei den *retrospektiven Untersuchungen* werden die an Lungenkrebs Erkrankten hinsichtlich des Tabak- bzw. Zigarettenkonsums nach Befragen des Patienten und seiner Angehörigen mit einem Kreis an anderen Krankheiten Verstorbener verglichen. Die Patienten werden in 5 Jahres-Altersgruppen zusammengefaßt, es werden in sorgfältigen Untersuchungen [*11a*] nur in Krankenhäusern aufgenommene und dort eventuell Gestorbene ausgewählt, nur Krankenhäuser gleichartiger Bezirke und gleichen Typs werden berücksichtigt, und endlich werden diese Untersuchungen möglichst kurzfristig durchgeführt, d.h., es werden nur wenige aufeinanderfolgende Jahre berücksichtigt, da die Krebsrate jährlich ansteigt. Bei einer derartigen in England durchgeführten Untersuchung von DOLL und HILL [*11a*] fanden sich unter:

	1357 Patienten mit Lungenkrebs	1357 Patienten mit anderen Krankheiten
Nichtraucher	0,5 %	4,5 %
Schwache Raucher (1 bis 14 Zigaretten) . . .	40,0 %	51,5 %
Starke Raucher (15 und mehr Zigaretten) .	59,4 %	44,0 %

Bei den an Lungenkrebs Erkrankten überwiegen die starken Raucher gegenüber den an anderen Krankheiten eingelieferten Patienten. Dies Verhältnis ist bei den Nichtrauchern und schwachen Rauchern umgekehrt. Weiterhin begannen die Lungenkrebspatienten in früheren Lebensjahren mit dem Rauchen, sie rauchten über einen längeren Zeitraum und hörten (wenn überhaupt) in späteren Lebensjahren mit dem Rauchen auf. Es gibt eine ganze Anzahl derartiger Untersuchungen (Lit. s. [*11b*], [*16a*], [*22*], [*33*], [*38*]).

Bei *prospektiven Betrachtungen* des Problems Lungenkrebs—Tabakverbrauch werden im höheren Lebensalter stehende Personen nach ihrem Tabakkonsum erfaßt. Nach einer Reihe von Jahren werden sie oder ihre Angehörigen wieder befragt. Ist der Erstbefragte gestorben, wird die Todesursache ermittelt. Ist er an Lungenkrebs gestorben, wird sein Tabakkonsum mit dem derjenigen verglichen, die an anderen Krankheiten verstarben. Das Ergebnis einer derartigen prospektiven Untersuchung sei an einem Beispiel demonstriert, das ebenfalls von DOLL und HILL [*11b*] stammt und daher einen Vergleich beider Untersuchungsmethoden zuläßt (Tabelle 1). Eine andere derartige Untersuchung wurde in den USA [*24*] durchgeführt.

Tabelle 1. *Anzahl der beobachteten Todesfälle an Lungenkrebs in Abhängigkeit vom Tabakverbrauch nach retrospektiven Untersuchungen von* DOLL *und* HILL *(1954) und die berechnete Anzahl von Todesfällen an Lungenkrebs, die zu erwarten gewesen wären, wenn das Tabakrauchen ohne Einfluß auf die Häufigkeit des Lungenkrebses wäre*

	Täglicher Tabakkonsum			
	0	1 bis 14 g	15 bis 24 g	25 g und mehr
Anzahl der beobachteten Todesfälle an Lungentumoren . . .	0	12	11	13
Anzahl der Todesfälle, die zu erwarten wären, wenn das Tabakrauchen keinen Einfluß auf den Lungenkrebs hat	3,77	14,20	10,73	7,33

Auch hier ergibt sich, daß mit ansteigendem Tabakkonsum die Gefahr, an Lungenkrebs zu sterben, zunimmt. Ein Vergleich beider Untersuchungsverfahren gibt eine geradezu verblüffende Übereinstimmung [*10*].

Man hat sowohl gegen das retrospektive als gegen das prospektive Verfahren Einwände gemacht. In den hier angeführten Beispielen wurden sie von KORTEWEG [*28b*] widerlegt. Eine neuere kritische Untersuchung, die auch die amerikanischen Daten einschließt, findet sich bei HAENSZEL und SHIMKIN [*22*].

Die Daten zeigen 1., daß der Anstieg der Lungentumorfrequenz in den einzelnen Ländern verschieden ist, 2. daß der Anstieg in dem letzten Jahrzehnt besonders hoch war. So kamen in Großbritannien [*33*] im Jahre 1945 auf 1000000 Einwohner 188 Todesfälle an Lungenkrebs, 1955 dagegen 388; 3. daß der Anstieg zur Zeit noch nicht sein Maximum erreicht hat. Er geht weiter. 4. Länder mit hohem Zigarettenkonsum pro Kopf pro Jahr haben im gleichen Beobachtungsjahr (1950) höhere Tumorraten als solche mit niederem Verbrauch. Der Korrelationskoeffizient zwischen Todesrate an Lungenkrebs und Zigarettenkonsum der Länder ist sehr hoch: $0{,}73 \pm 0{,}3$ [*10*]. 5. Die minimale Latenzzeit für Lungenkrebs als Folge des Rauchens ist etwa 15 bis 25 Jahre oder rund 20 Jahre. Das ist eine grobe Schätzung. Sie basiert darauf, daß der Beginn der Rauchergewohnheit etwa im 18. bis 20. Lebensjahr einsetzt, die frühesten Lungenkrebse im Alter von 35 bis 40 Jahren beobachtet werden. Ferner haben ältere Männer, die 15 bis 20

oder mehr Jahre vor ihrem Tode das Rauchen aufgeben, seltener Lungenkrebs als solche, die weiterhin rauchen, aber häufiger als Nichtraucher. Selbst solche, die Anfang des vierten Lebensjahrzehnts das Rauchen einstellen, haben etwa nur $^1/_2$ so häufig Lungenkrebs wie diejenigen, die weiterhin rauchen. Die *mittlere* Latenzzeit liegt höher, wahrscheinlich bei etwa 30 bis 40 Jahren. 6. Nichtrauchende Männer und Frauen haben — unter sonst gleichen Lebensverhältnissen — gleich häufig Lungenkrebs. Je mehr Zigaretten pro Tag geraucht werden, um so höher ist die Lungentumorrate. Bei gleichem Tabakkonsum haben Zigarettenraucher häufiger Lungenkrebs als Pfeifen- und Zigarrenraucher. Starke Pfeifen- und Zigarrenraucher entsprechen etwa leichten bis mittleren Zigarettenrauchern. 7. Im ganzen gesehen, besteht eine eindeutige Parallelität zwischen der Dauer des Rauchens in Jahren und der Aussicht, einen Lungenkrebs zu bekommen. 8. Ob das Zigarettenrauchen mit einer Zigarettenspitze die Lungenkrebsrate herabsetzt, ist ungewiß. Die Einführung eines Filters im Zigarettenmundstück ist erst neueren Datums. Wegen der hohen Latenzzeit kann man keine Resultate für diese Maßnahme erwarten.

Lungenkrebs in Städten und auf dem Lande

Als man die Zunahme der Lungenkrebshäufigkeit in den verschiedenen Ländern registrierte, traten außer dem Raucherefekt andere Faktoren in Erscheinung, die augenscheinlich von Einfluß waren. Zunächst ergab sich, daß die Leute, deren Beruf sie an keine Räume bindet, wie Landwirte und Landarbeiter, eine relativ geringe Tumorrate haben [*26a*]. Dabei bilden Gärtner eine gewisse Ausnahme. Das ließ sich indes so deuten, daß Gärtnereien häufig in Städten und in ihrer Nähe gelegen sind. Denn es stellte sich bald heraus, daß *für die Stadtbevölkerung die Lungenkrebsgefahr wesentlich größer ist als für die Landbevölkerung.*

Dieser Unterschied in der Tumorfrequenz von Stadt- und Landbewohnern ist in allen Ländern, im gleichen Land häufig auch für verschieden gelegene Stadt-Landbezirke nachgewiesen. Er ist heute also ebenso wichtig anzusehen wie der Unterschied zwischen Nichtrauchern und Rauchern. *Beide Einflüsse, das Rauchen und die „Stadtluft", müssen in ihrer Bedeutung und in ihrem Wert für das Lungenkrebsproblem gegeneinander abgewogen werden.*

Aus den zahlreichen Untersuchungen über Stadt- und Landeinfluß auf das Lungenkrebsproblem sei auf eine Arbeit von STOCK und CAMPBELL [*37*] näher eingegangen. Sie soll lediglich als Repräsentant für andere gleichartige Untersuchungen gelten. Sie wählten Liverpool als Industriegroßstadt, einen anschließend gelegenen Bezirk, der durch die Städte Chester, Tattenhall und Wrexham gekennzeichnet wird, als gemischten Stadt-Land-Bezirk und einen entfernteren reinen Landkreis der Landschaften Caernarvonshire und Anglesey ohne Industrieanteil. Von dem gemischten Stadt-Land-Bezirk sei hier nur gesagt, daß die Lungenkrebshäufigkeit zwischen dem der Großstadt und dem reinen Landbezirk liegt. Das Verhältnis Stadt:Land (Tabelle 2) zeigt, daß 9,4mal, also rund 10mal mehr Nichtraucher aus der Stadt pro 1000000 Einwohner an Lungenkrebs erkranken als vom Lande. Andererseits ist bei den starken Zigarettenrauchern der Unterschied zwischen Stadt und Land bedeutungslos (1,3:1); die Gruppe der starken Raucher erkrankten in Stadt und Land praktisch gleich häufig. Ein mittelstarker Raucher aus dem Landbezirk (Lungenkrebsrate 183) hat etwas größere Aussicht, an Lungenkrebs zu erkranken, als ein Nichtraucher (131) oder ein Pfeifenraucher (143) aus der Stadt. Die „Großstadtluft" Liverpools — und aller anderen Großstädte der Kulturländer — liefert mithin eine weitere Noxe für Lungenkrebs. Die Verunreinigung der Stadtluft (pollution of the air in der anglo-amerikanischen Literatur) sind dafür verantwortlich zu machen.

Tabelle 2. *Die Lungenkrebsrate pro 100000 Einwohner in einem Großstadtgebiet Englands (Liverpool) und einem reinen Landgebiet ohne Industrie (Bezirke Caernarvonshire und Anglesey) in Abhängigkeit vom Tabakverbrauch nach* STOCKS *und* CAMPBELL *(1955)* [*37*]

	Lungentumorrate pro 100000 1952 bis 1954		Verhältnis Land zu Stadt	Benzpyren mg/100 m³ Luft	
	Land	Stadt		Land	Stadt
Nichtraucher	14	131	1:9,4	0,7	7,7
Pfeifenraucher	41	143	1:3,3	1:11	
Schwache Zigarettenraucher	87	297	1:3,4		
Mittlere Zigarettenraucher	183	287	1:1,5		
Starke Zigarettenraucher	363	394	1:1,3		
Verhältnis Nichtraucher: starke Zigarettenraucher	1:26	1:3			

Hier sind die verschiedenen Altersgruppen der Bevölkerung nicht getrennt betrachtet. Das ist indes sowohl von STOCKS und CAMPBELL als in anderen Untersuchungen geschehen. Das Resultat bleibt das gleiche, bzw. es macht den Unterschied zwischen Stadt und Land noch deutlicher. Die Angaben für Stadt und Land beziehen sich in diesem Falle indes nur auf die Männer. Es sei aber betont, daß, wenn man Männer und Frauen für sich untersucht, der Anteil lungenkrebskranker Frauen in der Stadt größer ist als auf dem Lande (z. B. [*8*]). Andererseits zeigt ein Vergleich von Hauptstädten mit besonders großer Einwohnerzahl pro Flächeneinheit mit Industriegroßstädten sowie mit mittleren Industriestädten und mit Landstädten, daß der den Lungenkrebs auslösende Faktor in seiner Wirkung eng korreliert ist mit der Einwohnerzahl pro Flächeneinheit [*8*].

Man muß als erstaunlich ansehen, daß die Einflüsse, die vom Tabakverbrauch und dem Stadtleben ausgehend auf die Lungenkrebsrate einwirken, trotz des wohl in allen Kulturländern bestehenden Wechsels vom Land- zum Stadtleben und unabhängig davon, daß sicherlich überall ein Teil der Landbewohner täglich in der Stadt arbeitet, so klar zum Ausdruck kommen.

Andererseits wirkt sich ein Aufenthalt in einem Land wie England, das von allen Kulturländern bislang die höchste Lungentumorfrequenz hat, noch aus, wenn während des Lebens ein Land aufgesucht wird, daß im Gegensatz zu England einen geringen Satz von Lungenkrebsfällen aufweist. EASTCOTT [*14*] konnte zeigen, daß für Einwanderer aus Großbritannien nach Neuseeland die Aussicht, an Lungenkrebs zu erkranken, um 30% höher ist als für solche weißen Bewohner, die in Neuseeland geboren sind. Sind die Einwanderer beim Betreten Neuseelands über 30 Jahre alt, so erhöht sich die Chance auf 76%. Dabei ist die Lungenkrebsrate in Neuseeland zwar stetig im

Steigen, sie liegt aber weit unter Englands, andererseits ist der Tabakverbrauch pro Kopf seit der Jahrhundertwende bis heute in Neuseeland höher als in Großbritannien.

3,4-Benzpyren als Ursache des Lungenkrebses

Die Suche nach den Noxen für Lungenkrebs hatte den Erfolg, daß sich sowohl im Tabakrauch als in der Stadtluft aromatische polyzyklische Kohlenwasserstoffe fanden, deren cancerogene Eigenschaften bekannt waren. Es fand sich außer anderen Verbindungen fast stets *3,4-Benzpyren*. Dieses aus anderen Testversuchen als stark cancerogen erkannte Benzpyren ist heute, wegen seiner allgemeinen Verbreitung im Tabakrauch und in der Luft und wegen seiner Häufigkeit gegenüber anderen Wirkstoffen, ein allgemeiner Maßstab für die Verunreinigung des Tabakrauches *und* der Atemluft. Es ist zudem derjenige der gefundenen Stoffe, von dem eine stärkere krebsinduzierende Wirkung bekannt ist; die anderen bisher gefundenen polyzyklischen Kohlenwasserstoffe sind entweder als unwirksam oder als nur schwach wirksam bekannt.

COOPER und LINDSEY [7] fanden in dem Rauch von 500 künstlich gerauchten Zigaretten

20,5 µg Acenaphtylen
48,0 µg Anthracen
55,0 µg Pyren
4,0 µg 3,4-Benzpyren
0,5 µg 1,12-Benzpyrelen,

Spuren von Fluoranthen, Phenanthren und Antanthren. COMMINS und LINDSEY [6] wiesen außerdem einige Phenole nach: ortho-, meta- und para-Cresol, 1- und 2-Naphthol, Catechol, Resorcinol und Quinol. Die Werte schwanken in der Höhe nach dem verwendeten Zigarettentabak. Anscheinend sind sie abhängig von der Verbrennungstemperatur des Zigarettentabaks. Diese beträgt 600 bis 800°. Je niedriger der Wert liegt, um so geringer ist die Ausbeute an Benzpyren. Das Zigarettenpapier weist eine Verbrennungstemperatur von etwa 900° auf. Man erhält im Experiment relativ höhere Ausbeuten an Benzpyren aus Papierverbrennungen. Da die Kohlenwasserstoffe durch 1. Oxydation, 2. pyrolytische Umsetzung und 3. Verflüchtigung und Abgabe an den Rauch entstehen, handelt es sich offenbar um einen Crack-Prozeß, der, wie bekannt, stark temperaturabhängig ist. Er ist außerdem druckabhängig, eine Eigenschaft, die bei dem Tabakrauchen bedeutungslos ist, dagegen bei der Verbrennung von Benzin- und Dieselkraftstoffen in Rechnung zu setzen ist (s. unten). Damit ergibt sich für die Zigarettenindustrie die Aufgabe, durch Auswahl der Tabakblätter und durch Zusätze die Verbrennungstemperatur möglichst niedrig zu halten. Einen anderen Weg, den Benzpyrengehalt herabzusetzen, zeigten ALVORD u. CARDON [1]. Sie behandelten Zigarettentabak und Papier mit Ammoniumsalzen. Sie waren alle mehr oder minder wirksam, hervorragend war Ammoniumsulfamat. Ein Zusatz von 4,5% zum Papier setzt den Benzpyrengehalt von Zigaretten auf weniger als die Hälfte herab. Wurde Zigarettentabak behandelt, so fand sich statt 1 Teil Benzpyren auf 8 Millionen Teile Tabak, 1 Teil Benzpyren auf 40 Millionen Teile Tabak.

Der Benzpyrengehalt des nicht zu Ende gerauchten Zigarettenstummels ist stets sehr hoch. In einem Versuch von GILBERT und LINDSEY [*19a*] fanden sich z. B. in 500 künstlich gerauchten Zigaretten im Rauch 4,0 µg Benzpyren, im Stummel aber 10,0 µg. Die USA sind das Land mit dem höchsten Zigarettenkonsum pro Kopf der Bevölkerung, die Krebsrate ist in diesem Land aber geringer als in Großbritannien, das die höchste Lungentumorrate, jedoch einen geringeren Zigarettenkonsum aufweist. Man hat diesen Unterschied so zu erklären versucht, daß der Amerikaner seine Zigaretten weniger stark ausnutzt als der Engländer. Daraufhin brachte eine englische Firma an ihren Zigaretten einen Doppelring an, über den man beim Rauchen nicht hinausgehen soll. Andere, auch deutsche Firmen verlängerten den Stummel („Kippe") künstlich durch Einbau eines Papierfilters in das Zigarettenmundstück. Neuerdings hat sich ein Weg gezeigt, durch geeignete Wahl des Filterpapiers eine über die bloße Verlängerung hinausgehende Absorption des Benzpyrens im Filter zu erzielen. Noch eine andere Möglichkeit, den Benzpyrengehalt des Tabakrauchens herabzusetzen, könnte vielleicht praktisch Verwendung finden. FALK und STEINER [*16b*] zeigten, daß Benzpyren von Kohlenruß so stark absorbiert wird, daß es schwer ist, es überhaupt wieder herauszulösen. Die Absorptionsfähigkeit war dabei indirekt proportional der Teilchengröße des Kohlenrußes. Die Fähigkeiten der Kohleteilchen, Benzpyren zu absorbieren, könnte meines Erachtens auch die Tatsache erklären, daß Untertagearbeiter im Kohlenbergbau eine auffallend geringe Lungenkrebshäufigkeit aufweisen [*26b*].

Wenn Pfeifentabak maschinell geraucht wird wie Zigarettentabak, finden sich sehr hohe Werte für darin enthaltene aromatische Kohlenwasserstoffe [*26a*]. Man geht wohl nicht fehl in der Annahme, daß die geringe Verbrennungstemperatur dieser Tabake, wenn sie in einer Pfeife verraucht werden, zusammen mit dem langen Weg, der eine Kondensation und ein Niederschlagen der Verbrennungsrückstände begünstigt, die geringe Lungentumorrate der Pfeifenraucher erklärt. Die Verbrennungstemperatur in der Pfeife liegt bei etwa 470°, für die Zigarre bei 560°, dagegen bei der Zigarette zwischen 600° und 800° [*19a*].

In der ersten Zeit nach Einsetzen des Anstiegs in der Lungenkrebshäufigkeit wurde auch der Arsengehalt der Tabake als Ursache in Betracht gezogen, der besonders in dem amerikanischen „Virginia"-Tabak hoch war, in den Orienttabaken dagegen gering oder ganz fehlte [*26b*]. Die Zigarettenindustrie Amerikas scheint diesen Stoff alsbald beseitigt zu haben [*20*], auch die deutsche Zigarettenindustrie beseitigt das Arsen vor der Verarbeitung der Tabake, das übrigens als Insektizid und Fungizid durch Bespritzen der Tabakpflanzen auf die Tabakblätter gelangt ist.

Über die Verunreinigungen der Stadtluft, die für das Entstehen von Lungenkrebs verantwortlich gemacht werden könnte, liegen ebenfalls zahlreiche Untersuchungen und Befunde vor. Bekanntlich zeigte schon 1775 POTT, daß der Scrotumkrebs der Schornsteinfeger mit dem Schornsteinruß in Zusammenhang steht. Die Untersuchung des Schornsteinrußes auf Carcinogene [*16a*], [*21*] ergab einen hohen Gehalt an

3,4-Benzpyren, dem als schwächer cancerogen bekannten 1,2-Benzpyren und einigen anderen chemisch verwandten Kohlenwasserstoffen. Es dürfte sicher sein, daß diese Stoffe mit der Atemluft in die Lunge gelangen. Ihre Wirksamkeit in bezug auf die Heraufsetzung der Lungenkrebshäufigkeit dürfte indes gering sein, da der Kohleverbrauch sich seit der Jahrhundertwende kaum verändert hat. Es bleibt indes zu untersuchen, ob die veränderte Verbrennungstechnik, die heute gegenüber früher in der Industrie Eingang gefunden hat, nicht höhere Ausbeuten liefert als frühere Verbrennungsweisen. Indes dürfte der Hauptanteil der in der Stadtluft gefundenen Carcinogene aus der Verbrennung von Diesel- und Benzinkraftstoffen stammen. Dabei gibt die Benzinverbrennung in dem Auspuffrohr eines Personenkraftwagens wesentlich höhere Ausbeuten an Benzpyren als in dem Auspuff eines Dieselkraftfahrzeuges [*31*] (Tabelle 3). Eine dritte Quelle ist vielleicht das Gummi der Autoreifen. Der Naturkautschuk wird bekanntlich mit Ruß und anderen Stoffen versetzt und beim Vulkanisieren erhitzt. Auch Autogummi enthält 3,4-Benzpyren [*17*] und andere mehr oder minder carcinogene aromatische Kohlenwasserstoffe. Benzolextrakte aus Gummi erzeugen auf der Mäusehaut daher Papillome und Carcinome. Beim Abrieb der Autoreifen auf den Straßen dürften Benzpyrenpartikeln auch in die Luft gelangen. Endlich sind der Straßenteer und die Asphaltbelege der Straßen als Carcinogenquelle zu betrachten. Teer und Asphalt als Quelle für Carcinogene sind ja bekannt.

Bei allen diesen Herkünften erwies sich von den aus anderen Untersuchungen als carcinogen erkannten Stoffen wiederum das 3,4-Benzpyren als ein Hauptbestandteil. Benzpyren ist also auch das wichtigste Carcinogen, daß sich in der Luft findet. Das dürfte nach Untersuchungen von KOTIN [*29*] und Mitarbeitern darauf beruhen, daß es in der Luft sehr stabil ist, im Gegensatz zu anderen aromatischen Kohlenwasserstoffen, z. B. Pyren. Wie beim Tabakrauchen wird daher heute der Gehalt der Atemluft an 3,4-Benzpyren als Maß für die Verunreinigung der Luft gewählt. Zahlreiche Untersuchungen aus verschiedenen Ländern ergaben ganz übereinstimmend, daß der Benzpyrengehalt der Stadtluft höher ist als der der Landluft. Er ist im ganzen in den Wintermonaten höher als in den Sommermonaten. In Los Angeles (USA) soll das Benzpyren in der Hauptsache aus Verbrennungskraftmaschinen [*29*], in London und anderen englischen Großstädten aus dem Rauch von Kohlenfeuern stammen, eine Ansicht, die für England vielleicht als überholt angesehen werden muß [*11a*].

Um über die Höhe des Benzpyrengehaltes der Atemluft Wertangaben zu machen, sei auf die anfangs gegebenen Unterschiede in der Tumorfrequenz von Liverpool und einem benachbarten Landdistrikt zurückgegriffen [*37*]. In 100 cm³ Luft fand sich in Liverpool 7,7 mg Benzpyren, im Landdistrikt 0,7 mg, ein Verhältnis von 11:1 (Tabelle 2). Er ist also von der gleichen Größenordnung wie das Verhältnis der Lungenkrebsfrequenz bei Nichtrauchern in den gleichen Bezirken (9,4:1). Für den Benzpyrengehalt der Atemluft im Vergleich zu der des Zigarettenrauchs stellt KOTIN [*29*] folgende Überschlagsrechnung an. 500 Zigaretten liefern 4 mg Benzpyren, 5000 Zigaretten mithin 40 mg. 5000 Zigaretten im Jahr entsprechen etwa 14 Zigaretten pro Tag. Der Mensch atmet im Jahr 7500 m³ Luft, die rund 450 mg Benzpyren enthalten. Durch die Atemluft würde danach der Lunge des Menschen ungleich größere Mengen Benzpyren zugeführt, als selbst ein starker Zigarettenraucher mit dem Rauch inhaliert. Derartige Daten machen es verständlich, wenn ein bestimmter Untersucher der Luftverunreinigung die Hauptschuld an den Lungenkrebsfällen zuschreibt. Ein anderer mag jedoch dem Tabakrauch den Vorzug geben. Es ist besonders der Unterschied in der Lungenkrebsrate zwischen Männern und Frauen, der häufig dafür angeführt wird, daß die Atemluft nicht so sehr von Einfluß sein könnte. Beide Geschlechter sollten gleichermaßen befallen sein.

Auch ein anderer Faktor muß erwähnt werden. Männer in gehobener Stellung haben seltener Lungenkrebs als Arbeiter und andere ärmere Bevölkerungsteile. Dabei ist wohl anzunehmen, daß der Zigarettenkonsum der Reichen größer ist als der der Armen.

Tabelle 3. *Der Gehalt der Stadtluft, der Auspuffgase eines mit Benzin angetriebenen Personenkraftwagens und eines Dieselkraftwagens an einigen aromatischen polyzyklischen Kohlenwasserstoffen, ausgedrückt in ppm (Teile pro 1 Million) Kohlenstoff (nach* LYONS *und* JOHNSTON [*31*]*)*

Kohlenwasserstoff	Luft	Auspuffgase	
		Benzin	Diesel
3,4-Benzpyren . . .	380	1570	20
Pyren	650	440	820
Anthrazen	215	385	60
1,2-Benzanthrazen .	—	180	—

Andererseits sind beide Gruppen den Einflüssen der Umgebung gleichartig ausgesetzt. Diese Unterschiede lassen sich weder durch Tabakrauch-Einflüsse noch durch die Atemluft-Verunreinigungen erklären.

In den verschiedenen Ländern sind für gleichgroße Industriestädte annähernd gleichgroße Werte für den Benzpyrengehalt der Stadtluft gefunden, z. B. für Norwegen [*4*] und England [*37*]. Die Lungenkrebstumorrate ist indes eine andere. Dem ist aber entgegenzuhalten, daß die derzeitigen Verhältnisse in der Luftverunreinigung nicht maßgebend sind für die derzeitige Tumorfrequenz. Das gleiche gilt natürlich für andere Einflüsse, insbesondere für den Tabakkonsum. Der Benzpyrengehalt der Luft — im Gegensatz zum Tabakkonsum — wurde aber vor rund 20 Jahren noch nicht bestimmt. Es sind kaum Ansätze dafür in der Literatur vorhanden, die die örtlichen und Landesverhältnisse von vor 20 Jahren mit den heutigen vergleichen — soweit sie überhaupt quantitativ vergleichbar sind.

Andere Ursachen

Es ist wohl verständlich, daß man auch den Arsengehalt der Atemluft wie im Tabakrauch in den Kreis der Betrachtungen gezogen hat [*20*]. Er ist wie der Benzpyrengehalt im Winter größer als im Sommer. Im Durchschnitt ergeben sich folgende Werte. Der „Standard-Mensch" atmet etwa 20 m³ Luft mit im Mittel 0,07 µg As_2O_3 pro 1 m³, d. h. in einem Jahr 0,5 mg, in 70 Jahren 35 mg. 100 Zigaretten (ältere Sorte, Virginia) enthielten 0,5 mg. Der Arsengehalt der Luft ist also gering.

Man sollte die *allgemeine* Zunahme des Lungenkrebses, die hier untersucht wurde, nicht verquicken

mit dem Lungenkrebs als Berufskrebs. Die Asbestarbeiter [*32*] und die Uranbergleute mögen als Beispiel genannt sein. Die bei ihnen als wirksam bekannten Stoffe finden sich nicht in ubiquitärer Verbreitung. Man kann ihnen keine Schuld an der allgemein beobachteten Zunahme der Lungenkrebsfälle zuschreiben. Das gilt auch von den radioaktiv wirksamen Substanzen, denen die Uranbergleute ausgesetzt sind. Falls radioaktive Isotope Lungenkrebs auslösend sein sollten, kann sich dies heute noch nicht bemerkbar machen. Eine stärkere Radioaktivität der Luft läßt sich ja erst nach dem 2. Weltkrieg beobachten. Dagegen weisen Tierversuche darauf hin, daß bei Mäusen die spontane Lungenkrebsrate durch Röntgenstrahlen erhöht werden kann [*30*]. Eigene Versuche zeigen, daß dieses Ergebnis von dem verwendeten Inzuchtstamm abhängig ist. C 57-Black- und B-Mäuse sind praktisch frei von Lungentumoren. In zahlreichen Körperganzbestrahlungsversuchen fanden sich bei C 57-Mäusen keine, bei B-Mäusen häufiger Lungentumoren. Dabei wurde C 57-Mäusen bis zu 4000 r verabfolgt, B-Mäusen nur bis 650 r.

Von anderen, bei *Versuchstieren* als Lungenkrebs auslösend oder Lungenkrebs fördernd bekannten Stoffen seien außer den polyzyklischen Kohlenwasserstoffen nach einer Zusammenstellung SHIMKINS [*36*] Urethan, o-Amino-5-Azotoluol, 2-Acethylaminofluoren, Natriumdesoxycholat, Stickstofflost, Schwefellost und Triäthylen-Imino-s-Triazin, das unter dem Namen TEM allgemein bekannte Krebschemotherapeutikum, genannt. Diese Aufführung soll nicht besagen, daß diese für das Lungengewebe der Mäuse als cancerogen erkannten Stoffe für den Anstieg der Lungenkrebshäufigkeit des Menschen verantwortlich oder mitverantwortlich gemacht werden können. Sie zeigen indes, daß man durchaus berechtigt ist, die Ursache für den Anstieg noch bei anderen Stoffgruppen und Wirkstoffen, die nicht mit den polyzyklischen Kohlenwasserstoffen verwandt sind, zu suchen oder ihre Mitwirkung zu untersuchen.

Tierexperimentelle Befunde

Für Lungentumoren ist offenbar die Maus das beste *Versuchstier*. Wir besitzen mehrere Stämme, die spontan Lungentumoren aufweisen, andererseits solche, bei denen sie praktisch nicht vorkommen [*36*]. Bei Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen sind Lungentumoren sehr selten. Es ist daher kein Wunder, wenn es ESSENBERG [*15*] schon 1952 gelang, die Spontantumorrate des Strong A-Stammes der Maus von 59% auf 91% durch Inhalation von Zigarettenrauch zu erhöhen, womit der eindeutige Beweis erbracht wurde, daß Tabakrauch auch für Mäuse cancerogen wirkt.

Übrigens hat SHIMKIN schon 1939 durch intratracheale und intravenöse Applikationen von Methylcholanthren und Dibenzantracen bei Mäusen des A-Stamms die Lungentumorenfrequenz in der gleichen Höhe wie ESSENBERG durch Tabakrauchinhalation heraufgesetzt. Allerdings erhält man bei der Maus keine epidermoiden Tumoren, sondern nur Adenome und Adenocarcinome. Das ist nicht nur für diesen Fall typisch, sondern gilt allgemein sowohl für Spontantumoren der Mäuselunge wie für alle induzierten Lungentumoren der Maus. Man kann bei der Maus die Spontanrate an Lungentumoren durch Applikation eines Cancerogens unter die Rückenhaut heraufsetzen. Insbesondere ist in dieser Hinsicht 3,4-Benzpyren beim A-Stamm wirksam [*2*]. Man hat indes von der Möglichkeit, mit Injektionen von Tabakteer die Lungentumorrate der Maus zu beeinflussen, keinen Gebrauch gemacht. Es wird vielmehr ausschließlich versucht, durch Pinselungen der Rückenhaut Hauttumoren zu erhalten. Dabei stellte sich heraus, daß — wie vorauszusehen war — die verschiedenen Inzuchtstämme verschieden empfindlich sind, besonders Swiss-Mäuse scheinen geeignet zu sein. Weiterhin müssen die Teerlösungen stets frisch hergestellt werden, da ihre cancerogene Wirkung mit der Zeit abnimmt. Auch muß möglichst die ganze Rückenhaut gepinselt werden und nicht, wie sonst üblich, nur kleine Bezirke zwischen den Schulterblättern. Es ist daher nicht verwunderlich, wenn neben Versuchen mit positivem Ausgang auch negative Versuchsergebnisse vorkommen, das gilt sowohl von Tabakteerapplikationen als von aus der Luft gewonnenen Produkten [*10*], [*23*], [*39*], [*43*], [*44*].

Die Versuche mit Mäusen lassen indes bereits bestimmte Aussagen zu, die auf Menschen übertragbar sind. Dafür, daß nur ein kleiner Teil starker Zigarettenraucher an Lungenkrebs erkrankt, darf man unter anderem wohl den Genotyp verantwortlich machen. Der unterschiedliche Genotyp verschiedener Mäuseinzuchtstämme bedingt es, daß diese auf das im Tabakrauch und in der Atemluft enthaltene Carcinogen verschieden stark ansprechen. Ebenso dürfte der Unterschied im Genotyp einzelner Menschen für die Reaktion auf diese Noxen verantwortlich sein. Sind doch alle Mitglieder eines Mäuseinzuchtstammes erbgleich wie beim Menschen nur eineiige Zwillinge. Die Reaktion eines ganzen Inzuchtstammes ist daher nur mit einem einzelnen Menschen, in den seltenen Ausnahmen eineiiger Zwillinge nur gelegentlich mit 2 Menschen, vergleichbar.

Aus den Versuchen über die Induktion von Lungentumoren mit Urethan und polyzyklischen Kohlenwasserstoffen geht hervor, daß es nicht der *Genotyp des Tieres* ist, der die Fähigkeit der Lunge auf eine Noxe mit Lungentumor bestimmt, sondern der *Genotyp des Lungengewebes* [*25*], [*35*]. Wenn man nämlich Lungengewebe von Tieren zweier Inzuchtstämme mit verschiedener Reaktionshäufigkeit in die Ohren von F_1-Mäusen aus diesen beiden Stämmen transplantiert, bleibt dieser Unterschied in der Lungentumorrate in dem transplantierten Lungengewebe nach Einwirken des Carcinogens erhalten.

Schwierig ist es, die Frage zu beantworten, warum reagiert der Mensch auf carcinogene Noxen, die auf die Lunge wirken, mit epidermoiden Geschwülsten, die Maus mit Adenomen. Ist das auf Unterschiede im Lungengewebe von Mensch und Maus zurückführbar? Beeinträchtigt daher dieser Unterschied die Übertragbarkeit der Auswirkung von Versuchen an der Maus auf den Menschen? Die spontanen Lungenkrebse bei Mensch und Maus haben den gleichen histologischen Bau, sie gehören zu den als Adenomen zusammengefaßten Krebsformen.

Endlich handelt es sich bei den Lungenkrebsen der Maus und vermutlich des Menschen um eine spezifische Reaktion des *Lungengewebes*. Kann man die durch Pinselungen bei Tieren induzierten *Haut-*

tumoren damit vergleichen? Zwar geben auf die Haut applizierte Kohlenwasserstoffe mit carcinogenen Eigenschaften Hauttumoren, unter die Haut gebrachte und intratracheal applizierte Lungentumoren. Es ist aber davon nichts bekannt, daß starke Zigarettenraucher mit „Nikotinfingern", die ja mit Nikotin weniger zu tun haben als mit Tabakteer, häufiger Hautgeschwülste an den Fingern aufweisen.

Schlußfolgerungen

Die Lungentumorforschung, d. h. die Erforschung der Ursachen des Anstiegs der Lungenkrebsfälle in allen Ländern, ist noch nicht 10 Jahre alt. Das macht es verständlich, daß man heute keine allen Einwänden standhaltende Ergebnisse aufweisen kann. Mehrere Punkte sind indes weitgehender geklärt. Dazu liegen aus England [*33*] und den USA [*38*] zwei Kundgebungen vor, die von durch den Staat (England) oder durch wissenschaftliche Gesellschaften (USA) eingesetzten Kommissionen stammen. Sie befassen sich fast ausschließlich mit dem Problem Tabakrauch-Lungenkrebs. Sie berücksichtigen den Einfluß der atmosphärischen Verunreinigung vielleicht nicht in dem Maße, der ihm beizumessen ist. Dafür weisen sie auf Herz- und Kreislaufschäden hin, die bei Rauchern ebenfalls häufiger anzutreffen sind als bei Nichtrauchern und wiederum bei starken Rauchern sich stärker bemerkbar machen als bei schwachen Rauchern.

Die beiden Berichte gehen mit anderen Untersuchern darin einig, daß man daran gehen sollte, aktiv in das Geschehen einzugreifen, und versuchen sollte, wenigstens die bereits bekannten ungünstigen Einflüsse auf die Tumorrate zu beseitigen.

An erster Stelle steht das „Benzpyren-Problem". 3,4-Benzpyren ist im Tierversuch ein starkes Carcinogen. Ungewöhnlich hohe Werte finden sich im Tabakrauch, die wegen der kurzen Kondensationsstrecke des hinteren Abschnittes der Zigarette sich in dieser besonders ungünstig auswirken. Es darf indes nicht verkannt werden, daß auch mit dem Zigarren- und Pfeifenrauch beträchtlichere Mengen Benzpyren in die Lunge gelangen. Damit steht im Einklang, daß *nicht* zur Zigarettenraucher, sondern *auch* Zigarren- und Pfeifenraucher häufiger an Lungenkrebs zugrunde gehen als Nichtraucher. Ein starker Pfeifen- und ein starker Zigarrenraucher haben in etwa gleich soviel Aussicht, an Lungenkrebs zu erkranken, wie ein schwacher bis mittelstarker Zigarettenraucher.

An dieser Stelle sei eine Bemerkung über das „Passivrauchen" eingeschaltet. Man versteht darunter die Inhalation von Tabakrauch, den eine Person aufnimmt, ohne daß sie selbst raucht. Beim Pfeifenrauchen und Zigarrenrauchen wird von dem Raucher zunächst kein Rauch inhaliert, dieser wird zusammen mit dem Benzpyren und mit anderen eventuell Lungenkrebs induzierenden Stoffen in die Umgebungsluft abgegeben. Sie werden dann erst von dem Raucher und von den Nichtrauchern seiner Nachbarschaft sekundär eingeatmet und gelangen auf diesem Wege passiv in ihre Lungen. Die Mengen von schädlichen Noxen, die dadurch in die Luftwege eines Nichtrauchers gelangen, sind naturgemäß in der Nachbarschaft von Pfeifen- und Zigarrenrauchern größer als von Zigarettenrauchern, die durch die Lungen rauchen und dabei einen mehr oder minder großen Teil der Schadstoffe sofort dort ablagern. Über die Bedeutung des Passivrauchens für die Auslösung von Lungenkrebs kann man zunächst nur Vermutungen anstellen. Auf alle Fälle ist diese Gefahr für Nichtraucher in geschlossenen Räumen größer — unter Umständen erst überschwellig — als in der freien Luft.

Es wurde oben darauf hingewiesen, daß die Möglichkeit besteht, den Benzpyrengehalt des Zigarettenrauches herabzusetzen, eventuell ganz zu beseitigen. Es scheint nicht abwegig, daß dieses Ziel — wohl am besten in Zusammenarbeit von Wissenschaft und Tabakindustrie — zu erreichen ist. Dieser Weg ist entschieden sinnvoller als ein Tabakverbot. Es würde dem entsprechen, den die Kosmetikindustrie beschritten hat, als sie erkannte, daß im Lippenstiftrot und anderen Schönheitsmitteln Cancerogene gefunden wurden.

Noch stärker schädigend als der Benzpyrengehalt des Tabakrauchens könnte der Benzpyrengehalt der Atemluft sein, der nicht auf die Verbrennung von Tabak zu beziehen ist. Die Werte für den Benzpyrengehalt der Atemluft der Städte, insbesondere der Industriestädte und der Großstädte sind erschreckend hoch. Zwei der Quellen für diesen hohen Benzpyrengehalt sind bekannt: die *Auspuffgase* der Verbrennungskraftmaschinen, vor allem aus der Benzinverbrennung, und der *Kohlenrauch*. Hier könnten mehrere Wege aussichtsreich erscheinen, das Benzpyren von der Atemluft fern zu halten. Einmal könnte man versuchen, durch Zusätze zu den Ausgangsstoffen — Benzin, Öle und Kohle — den Verbrennungsprozeß so zu leiten, daß keine polyzyklischen, cancerogenen Kohlenstoffe entstehen bzw. daß die Ausbeute gering wird. Zum andern scheint die Möglichkeit zu bestehen, durch Filterung der Abgase das Benzpyren vor dem Austritt in die Luft abzufangen. Endlich könnten entstandene Cancerogene durch Oxydation oder Reduktion oder durch andersartige Umwandlung in unwirksame bzw. schadlose Stoffe verwandelt werden.

Unabhängig vom „Benzpyren-Problem" muß die Ursachenforschung für den menschlichen Lungenkrebs fortgeführt werden. Sind sich doch fast alle Untersucher darin einig, daß die Geschlechtsverschiedenheiten in der Lungenkrebshäufigkeit nicht auf verschiedenes Aussetzen der Männer und Frauen gegenüber dem Benzpyrengehalt des Tabakrauches und der Atemluft zu beziehen sein *müssen*. Es könnten auch andere, vorläufig unbekannte Faktoren in Frage kommen. Auch die sozioökonomischen Verhältnisse, d. h. die gehäufte bzw. gegenüber dem Durchschnitt geringere Anfälligkeit einzelner Berufsschichten und sozialer Klassen ist noch nicht befriedigend geklärt.

Da der Mensch für Experimente nicht in Frage kommt, aber der Brennpunkt des Lungenkrebsproblems ist, bleiben nur weitere statistische Untersuchungen und sorgfältige Beobachtungen zur Klärung der noch offenen Fragen übrig. Dabei scheint besonders wichtig, die Ergebnisse verschiedener Länder mit verschieden hohen Tumorfrequenzen weiter vergleichend auszuwerten.

Die bisherigen Versuche lassen es noch nicht zu, Schwellenwerte für die Krebsgefahr durch Zigarettenrauchen anzugeben. Dabei spielt nicht nur der durchschnittliche tägliche Zigarettenkonsum eine Rolle,

sondern auch die Dauer des Rauchens in Jahren. Hierzu wären Beobachtungen an solchen Personen wichtig, die nur vorübergehend sich dem Rauchen hingegeben haben. Sollte der Benzpyrengehalt der Großstadtluft wesentlicher sein als das Zigarettenrauchen, so bliebe die Erforschung einer Dosis, die die Krebsrate nicht oder kaum merklich erhöht, von Bedeutung. Wird es doch wahrscheinlich in absehbarer Zeit sehr schwer sein, die schädlichen Kohlenwasserstoffe ganz aus der Luft zu verbannen. Dazu wären Untersuchungen notwendig an solchen Personen, die als Nichtraucher und Raucher mit gleich starken Rauchgewohnheiten während ihres Lebens von der Stadt aufs Land und umgekehrt überwechselten. Man müßte sich auch mehr mit dem Kreis Arbeitender beschäftigen, die auf dem Lande wohnen und tagsüber in der Stadt in verschiedenen Berufen tätig sind.

Tierversuche können diese Untersuchungen fördern. Ob ein Stoff oder ein Stoffgemisch cancerogen ist, läßt sich heute leicht durch Auftragen der Stoffe auf die Haut von Versuchstieren, durch subcutane, intermuskuläre und intraperitoneale Applikationen ermitteln. Um durch diese Anwendungen die Lungentumorrate zu erhöhen, dazu bedarf es lediglich der Auswahl geeigneter Mäuseinzuchtstämme. Wenn man die suspekten Stoffe intratracheal oder, soweit möglich, durch Inhalation direkt an die Lungengewebe bringt, kann man überdies ihre Wirkung auf das Lungengewebe feststellen. Unklar bleibt dabei jedoch, ob die ausgelösten adenomatösen Tumoren der Mäuselunge den epidermoiden Krebsen des menschlichen Lungengewebes entsprechen.

Wenn im Rauch oder in den Abgasen 3,4-Benzpyren oder ein anderer Kohlenwasserstoff, dessen cancerogene Eigenschaften *bekannt* sind, auftritt, sind Tierversuche zwecklos. Sie würden lediglich Wiederholungen älterer Experimente sein. Solche Versuche sind auch für die Übertragbarkeit auf den Menschen sinnlos, wenn man die minimale carcinogene Dosis ermitteln will. Die großen Verschiedenheiten, die sich bei solchen Dosisermittlungen bei verschiedenen Versuchstierarten und bei der gleichen Art zwischen verschiedenen Inzuchtstämmen ergeben, machen klar, daß man solche Befunde nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen kann.

Dagegen sind Tierversuche durchaus angebracht, wenn es sich darum handelt, aus der Luft oder im Rauch neue Cancerogene zu finden. Somit sind Tierversuche zwar wichtig. Es ist aber Vorsicht geboten bei ihrer Anwendung auf den Menschen.

Auf jeden Fall ist der Zeitpunkt gekommen, wo etwas geschehen sollte. Die *bekannten*, für den Lungenkrebs als wirksam erkannten Stoffe, wie das 3,4-Benzpyren, müssen unschädlich gemacht werden. Dabei darf die Suche nach anderen Schadstoffen nicht vernachlässigt werden.

Literatur

[1] Alvord, E. T., and S. Z. Cardon: Brit. J. Cancer **10**, 498 (1956). — [2] Andervont, H. B., and M. B. Shimkin: J. Nat. Cancer Inst. **1**, 225 (1940). — [3] Bailey, E. J., G. L. Kennaway and M. E. Urquhart: Brit. J. Cancer **11**, 51 (1957). — [4] Campbell, J. M., and L. Kreyberg: Brit. J. Cancer **10**, 481 (1956). — [5] Clemmesen, J., A. Nielsen et E. Jensen: Acta Union internat. contra Cancr. **9**, 603 (1953). — [6] Commins, B. T., and A. J. Lindsey: Brit. J. Cancer **10**, 504 (1956). — [7] Cooper, R. L., and A. J. Lindsey: Brit. J. Cancer **9**, 304 (1955). — [8] Curven, M. P., E. L. Kennaway and N. M. Kennaway: Brit. J. Cancer **8**, 181 (1954). — [9] Duff, M. E., and E. L. Kennaway: Brit. J. Cancer **4**, 173 (1950). [10] Doll, R.: Adv. Cancer Res. **3**, 1 (1955). — [11] Doll, R., and A. B. Hill: Brit. Med. J. a) **1952**, II, 1271; b) **1954**, I, 1451. — [12] Doll, R., A. B. Hill and L. Kreyberg: Brit. J. Cancer **11**, 43 (1957). — [13] Dorn, H. F.: Industr. Med. a. Surg. **23**, 253 (1954). — [14] Eastcott, D. F.: Lancet **1956**, I, 37. — [15] Essenberg, J. M.: Science [Lancaster, Pa.] **116**, 561 (1952). — [16] Falk, H. L., and P. E. Steiner: Cancer Res. a) **12**, 30 (1952); b) **17**, 40 (1952). — [17] Falk, H. L., P. E. Steiner, S. Goldfein, A. Breslow and Ruth Hykes: Cancer Res. **11**, 318 (1951). — [18] Fleckseder: Münch. med. Wschr. **1936**, 1585. — [19] Gilbert, J. A. S., and A. J. Lindsey: Brit. J. Cancer **10**, a) 642, b) 646 (1956). — [20] Goulden, F., E. L. Kennaway and M. E. Urquhart: Brit. J. Cancer **6**, 1 (1952). — [21] Goulden, F., and M. M. Tipler: Brit. J. Cancer **3**, 157 (1949). — [22] Haenszel, W., and M. B. Shimkin: J. Nat. Cancer Inst. **16**, 1417 (1956). — [23] Hamer, D., and D. L. Woodhouse: Brit. J. Cancer **10**, 49 (1956). — [24] Hammond, E. C., and D. Horn: J. Amer. Med. Assoc. **154**, 1316 (1954). — [25] Heston, W. E., and Thelma B. Dunn: J. Nat. Cancer Inst. **11**, 1057 (1951). — [26] Kennaway, E. L., and N. W. Kennaway: Brit. J. Cancer a) **1**, 260 (1946); b) **7**, 10 (1953). — [27] Kreyberg, L.: Brit. J. Cancer **6**, 112 (1952); **8**, 199, 209, 599, 605 (1954); **9**, 495 (1955). — [28] Korteweg, R.: Brit. J. Cancer a) **5**, 21 (1921); b) **10**, 282 (1956). [29] Kotin, P.: Cancer. Res. **16**, 375 (1956). — [30] Lorenz, E., W. E. Heston, M. K. Deringer and A. B. Eschenbrenner: J. Nat. Cancer Inst. **6**, 349 (1946). — [31] Lyons, M. J., and H. Johnston: Brit. J. Cancer **11**, 60 (1957). — [32] Machle, W., u. F. Gregorius: Publ. Health Rep. **63**, 1114 (1948). — [33] Medical Research Council; Brit. Med. J. **1957**, I, 1523. — [34] Müller, F. H.: Z. Krebsforsch. **49**, 57 (1939). — [35] Shapiro, J. R., and A. Kirschbaum: Cancer Res. **11**, 644 (1951). — [36] Shimkins, M. B.: Adv. Cancer Res. **3**, 223 (1956). — [37] Stocks, P., and J. M. Campbell: Brit. Med. J. **1955**, II, 922. — [38] Study Group on Smoking and Health: Science [Lancaster, Pa.] **125**, 1129 (1957). — [39] Ulemo, S. R., E. W. Miller and F. C. Pybus: Brit. J. Cancer **9**, 137 (1955). — [40] Waller, R. E.: Brit. J. Cancer **6**, 8 (1952). — [41] Wynder, E. L.: Pennsylvania Med. J. **57**, 1073 (1954). — [42] Wynder, E. L., and E. A. Graham: J. Amer. Med. Assoc. **143**, 329 (1950). — [43] Wynder, E. L., E. A. Graham and Adele B. Croninger: a) Cancer Res. **15**, 445 (1955); b) **13**, 855 (1953). Hier findet sich eine gute Zusammenfassung älterer Arbeiten, insbesondere auch derjenigen an Kaninchen. — [44] Wynder, E. L., A. Lupberger and C. Greener: Brit. J. Cancer **10**, 507 (1956).

Pharmakologische Abteilung der Medizinischen Forschungsanstalt der Max-Planck-Gesellschaft in Göttingen

Eingegangen am 1. November 1957

Kurze Originalmitteilungen

Für die Kurzen Originalmitteilungen sind ausschließlich die Verfasser verantwortlich

Dimensionslose kinematische und dynamische Zustandsgrößen bei gemischt elastisch-plastischer Biegung

Im Gegensatz zur Ermittlung der Fließkurve bei Biegung (Biegekennlinie) aus der Zugfließkurve[1]) ist die Berechnung der Durchbiegung bisher wenig beachtet worden[2]). Der Zusammenhang zwischen den Spannungen und Verschiebungen läßt sich jedoch durch dimensionslose Ortskoordinaten und Zustandsgrößen einfach wiedergeben.

Dimensionslose Darstellung. Ortskoordinaten und geometrische Bezugsgrößen können Fig. 1 entnommen werden. Mit den kinematischen und dynamischen Bezugsgrößen an der Elastizitätsgrenze — Verschiebung w_e in y-Richtung (Biege-

pfeil), Dehnung ε_e, Spannung σ_e — werden dimensionslose Zustandsgrößen gebildet: $\omega = (w)_{\eta=0}/w_e$; $e = (\varepsilon)_{\eta=+1}/\varepsilon_e$; $s = (\sigma)_{\eta=+1}/\sigma_e$.

Differentialgleichung für die Verschiebung w. Mit den Voraussetzungen der elementaren Biegetheorie ergibt sich im gemischt elastisch-plastischen Bereich mit der Grenzfläche $\eta_e(\xi)$: $\zeta\, d^2w/d\xi^2 = \pm\eta_e^{-1}$; ζ ist nur vom Belastungsfall abhängig. Mit der bezogenen Dehnung e wird übersichtlicher:

$$\zeta\,\omega'' = \pm\, e(\xi), \tag{1}$$

wenn $d^2\omega/d\xi^2 = \omega''$ gesetzt ist.

Elastisch-plastische Grenzfläche. Die Grenzflächen $\eta_e(\xi)$ und damit die Integration der Gl. (1) sind abhängig von der

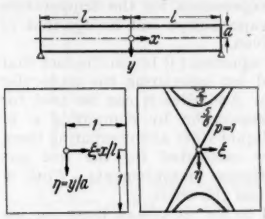


Fig. 1

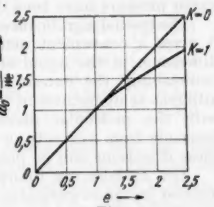


Fig. 2

Fig. 1. Dimensionslose Ortskoordinaten. Elastisch-plastische Grenzflächen $\eta = \eta_e(\xi)$; Plastizitätsfaktor $K = 1$; gleichmäßig verteilte Last $p\,q_T$ (q_T = gleichmäßig verteilte Traglast)

Fig. 2. Durchbiegung. Belastungsfall nach Fig. 1. Bezogene Dehnung e für $\xi = 0$, $\eta = +1$

Zugfließkurve $s = s(e)$ und der Momentenverteilung über ξ. Für den Grenzfall $K = 1$ (idealplastisches Verhalten) ergibt sich beim Belastungsfall nach Fig. 1:

$$\eta_e = \sqrt{3}\,[1 - p\,(1 - \xi^2)]^{\frac{1}{2}}. \tag{2}$$

Maximale Durchbiegung. Die Verschiebung an der Stelle $\eta = 0$, $\xi = 0$, die größte Durchbiegung $w_0 = \omega_0 w_e$, erhält man mit $\eta_e = \eta_e(\xi)$ — z. B. nach Gl. (2) — als Funktion der Belastungszahl p. Aufschlußreicher ist jedoch die Abhängigkeit der Durchbiegung ω_0 von der größten Dehnung $(e)_{\eta=+1;\,\xi=0}$. Für den Belastungsfall nach Fig. 1 sind aus $\omega_0 = \omega_0(p)$ [2]) und

$$(e)_{\eta=+1;\,\xi=0} = \tfrac{1}{3}\sqrt{3}\,(1 - p)^{-\frac{1}{2}} \tag{3}$$

berechnete Durchbiegungen in Fig. 2 dargestellt. Danach ist ω_0 bei gemischt elastisch-plastischer Verformung ($0 < K \lesssim 1$) stets geringer als bei linearelastischem Verhalten ($K = 0$). Für plastische Dehnungen von der Größenordnung der elastischen Verformung ist der Bereich zwischen den Grenzkurven $K = 0$ und $K = 1$ eng, bei querkraftfreier Biegung fallen sie sogar zusammen; so kann zur Abschätzung, insbesondere bei komplizierten Belastungsfällen, der triviale Fall $K = 0$ zugrunde gelegt werden.

Institut für Werkstoffkunde der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule, Aachen

A. Troost

Eingegangen am 28. Dezember 1957

[1]) Rinagl, F.: Bau-Ing. 17, 331 (1936). — Bollenrath, F., u. A. Troost: Arch. Eisenhüttenwes. 22, 327 (1951). — Troost, A.: Konstruktion 9, 271 (1957). — [2]) Prager, W., u. P. G. Hodge: Theory of Perfectly Plastic Solids. New York: J. Wiley & Sons 1951.

Das magnetische Verhalten von Einkristallen aus Fe-Al-Legierungen im Überstrukturgebiet Fe_3Al. II. Magnetostriktion und spez. Widerstand

Die lineare Magnetostriktion λ von Fe-Al-Legierungen wurde an Einkristallscheiben [(110)-Ebene] in drei verschiedenen kristallographischen Richtungen λ_{100}, λ_{110} und λ_{111} in Abhängigkeit von der Al-Konzentration und der Wärmebehandlung mit einer kapazitiven Meßanordnung[1]) gemessen. Bisher lagen nur Meßergebnisse für langsam abgekühlte Einkristallproben (Ordnungs-Zustand) vor[2]), lediglich an polykristallinem Material waren von Masumoto und Saitô[3]) Magnetostriktionsmessungen in Abhängigkeit vom Ordnungs-Unordnungs-Zustand durchgeführt worden. Ein Vergleich zwischen Messungen an polykristallinem und einkristallinem Material soll weiter unten durchgeführt werden.

Aus Symmetriebetrachtungen am kubischen Gitter erhält man folgende Beziehung[4]) zwischen den drei ausgezeichneten magnetostriktiven Werten λ_{100}, λ_{110} und λ_{111}:

$$\lambda_{110} = {}^1/_4\,\lambda_{100} + {}^3/_4\,\lambda_{111}; \tag{1}$$

die Mittelung für isotrope Verteilung ergibt dann für polykristallines Material

$$\lambda_p = (2\lambda_{100} + 3\lambda_{111})/5. \tag{2}$$

Die Proben wurden entsprechend der thermischen Behandlung in[5]) folgenden Glühprozessen unterworfen: a) 5 Std bei 1100° C im H_2-Ofen geglüht und dann langsam im Ofen abgekühlt. —

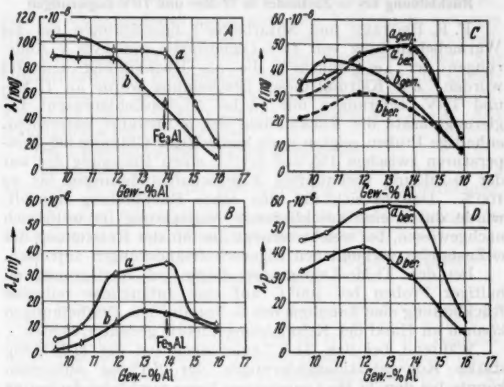


Fig. 1A—C. Magnetostriktion in den verschiedenen kristallographischen Richtungen in Abhängigkeit von der Konzentration und thermischen Behandlung, a Ordnungs-Zustand, b Unordnungs-Zustand. 1D: Pauschale Magnetostriktion, berechnet aus λ_{100} und λ_{111} in Abhängigkeit von der Al-Konzentration und der thermischen Behandlung

b) $1^1/_2$ Std bei 1000° C im H_2-Ofen geglüht und bei 650° C in H_2O abgeschreckt. Fig. 1A bis C zeigen das Verhalten der Magnetostriktion λ_{100}, λ_{111} und λ_{110} in Abhängigkeit von der thermischen Behandlung, die im Falle a) Ordnungs-Zustand und im Falle b) Unordnungs-Zustand bedeutet (vgl. Fig. 2). In Fig. 1C sind auch noch die aus (1) berechneten λ_{110}-Werte angegeben. Für den Ordnungs-Zustand ist eine relativ gute Übereinstimmung zwischen gemessenen und berechneten Werten festzustellen, wogegen im Unordnungs-Zustand keine Übereinstimmung, lediglich ein ähnlicher Kurvenverlauf zu erkennen ist. Oberhalb von 12% Al liegen sämtliche Magnetostriktionswerte im ungeordneten Zustand tiefer als im geordneten, und $\Delta\lambda$ ist in jedem Falle bei Fe_3Al am größten.

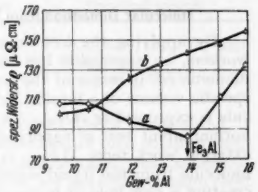


Fig. 2. Spez. Widerstand, gemessen an Einkristallscheiben in Abhängigkeit von der Al-Konzentration und der thermischen Behandlung, a Ordnungs-Zustand, b Unordnungs-Zustand

Die aus (2) berechnete pauschale Magnetostriktion λ_p (Fig. 1D) liegt im Vergleich zu Messungen an polykristallinem Material[3]) um den Faktor 1,5 bis 2 zu hoch; doch ist die infolge der thermischen Behandlung auftretende Magnetostriktionsänderung $\Delta\lambda_p$ in beiden Fällen etwa gleich. Die aus λ_{100} und λ_{111} berechnete pauschale Magnetostriktion liegt vermutlich deshalb zu hoch, weil bestimmte Gitterstörungen, über die an anderer Stelle berichtet werden soll, keine so einfache Mittelung gestatten und man wahrscheinlich infolgedessen eine andere Beziehung zwischen λ_p, λ_{100} und λ_{111} erhalten wird.

An denselben Einkristallscheiben (15 mm ⌀, ungefähr 2 mm dick) wurde der spezifische Widerstand mittels einer Kompensationsmethode mit einer Genauigkeit von ± 1% gemessen. Eine Abhängigkeit des spezifischen Widerstandes von der kristallographischen Richtung konnte, wie erwartet, wegen der kubischen Symmetrie nicht festgestellt werden.

Fig. 2 zeigt, daß im Ordnungs-Zustand (a) der spezifische Widerstand bei Fe_3Al sein Minimum hat. Die an den Einkristallscheiben gemessenen spezifischen Widerstandswerte

stimmen mit den an polykristallinem Material durchgeführten Messungen[3]) sehr gut überein.

Jena, Institut für Magnetische Werkstoffe

HERMANN GENGNAGEL

Eingegangen am 5. Dezember 1957

[1]) VOGLER, G.: Nachrichtentechnik 5, 310 (1955). — [2]) HALL, R. C.: J. Appl. Physics 28, 707 (1957). — [3]) MASUMOTO, H., u. H. SAITÔ: Sci. Rep. RITU, A 1952, 338. — [4]) BECKER-DÖRING: Ferromagnetismus. Berlin: Springer 1939. — [5]) GENGNAGEL, H.: Naturwiss. 44, 630 (1957).

Rückbildung des ω-Zustandes in Ti-Mo- und Ti-V-Legierungen

F. R. BROTZEN und Mitarbeiter[1]) beobachteten bei der Wärmebehandlung von Ti-V-Legierungen mit 15% V Änderungen der „ω-Struktur", die als Rückbildung gedeutet wurden. Zur Klärung dieser Erscheinung wurde an Ti-Mo- und Ti-V-Legierungen mit 10 bis 20 Gewichtsprozent Legierungszusatz die Rückbildung der ω-Struktur untersucht. ω-haltige Proben zeigten nach kurzzeitiger Glühung bei Temperaturen zwischen 450 und 600° C einen Rückgang der mit der ω-Bildung verknüpften Eigenschaftsänderungen bis zu 100%. Daß es sich um eine echte Rückbildung handelt, wurde durch eine anschließende Auslagerung im ω-Bereich nachgewiesen, bei welcher erneut die mit der Entstehung des ω-Zustandes verbundenen Eigenschaftsänderungen auftraten.

Bei den Ti-Mo-Legierungen folgte bei Auslagerung ω-haltiger Proben bei 500° C auf eine anfängliche teilweise Rückbildung eine Zunahme des ω-Anteils. Die Erscheinungen können an Hand der Keimbildungstheorie gedeutet werden.

Während bei den Ti-V-Legierungen bei der ω-Bildung starke Konzentrationsänderungen der β-Phase auftreten, konnte bei den Ti-Mo-Legierungen keine merkliche Änderung der Gitterkonstanten, die bei einer Konzentrationsänderung zu erwarten wäre, festgestellt werden.

Ein ausführlicher Bericht erscheint demnächst an anderer Stelle.

Metall-Laboratorium der Metallgesellschaft AG., Frankfurt a. M.

KARL LÖHBERG und HERBERT WESTPHAL

Eingegangen am 18. Dezember 1957

[1]) BROTZEN, F. R., E. L. HARMON u. A. R. TROIANO: J. Met. 7, 413 (1955).

Molecular Dimension from Latent Heat of Vaporization

By applying the free volume theory of EYRING and coworkers, an expression has been obtained for the molecular diameter (σ) in terms of the heat of vaporization (ΔE_{vap}) and specific volume of a liquid. Energy of vaporization per molecule is expressed as $\Delta H_{vap} - kT$, where ΔH_{vap} represents the normal latent heat of vaporization per molecule and kT is the external work term. ΔE_{vap} is the energy required to free a molecule from the liquid state, i.e., the energy necessary for creating a new hole of molecular dimension. In terms of the free volume (v_f), and the bulk volume (v), the energy of vaporization can thus be expressed as[1])

$$\Delta E_{vap} = c\,kT\,(v/v_f)^{\frac{1}{3}}, \tag{1}$$

where c is the packing factor. But from a simple geometrical consideration it can be shown that

$$v_f = c^3\,(v^{\frac{1}{3}} - \sigma)^3, \tag{2}$$

where σ is the molecular diameter. Combining equations (1) and (2) one readily obtains:

$$\sigma = \left(1 - \frac{RT}{\Delta E_{vap}}\right)\left(\frac{M}{\varrho N}\right)^{\frac{1}{3}}, \tag{3}$$

where M is the molecular weight, ϱ is the density, and N is the Avogadro's number. In this equation ΔE_{vap} is a molar quantity.

Table 1 records the values of the molecular diameters calculated from the above relation for some simple molecules along with those obtained from gaseous viscosity and self-diffusion data, in the rigid sphere approximation[2]). The agreement is satisfactory, considering the fact that the values in the second row of the table are at boiling points while those in the last two rows are at 0° C. Moreover, the gaseous viscosity and self-diffusion data themselves give rather approximate values of the molecular diameter, and they also differ considerably among themselves.

Table 1. *Molecular diameters σ (in Å) calculated from latent heat of vaporization compared with those calculated from self-diffusion and viscosity measurements*

Molecule	A	Ne	N_2	O_2	CH_4
From heat of vapor.[a]) . .	3·15	2·58	3·36	3·15	3·55
From self-diffusion[b]) . . .	3·47	2·42	3·48	3·35	3·79
From gas viscosity[b]) . . .	3·64	2·58	3·75	3·61	4·14

a) At boiling points. — b) At 0° C.

It has been noted that for unassociated liquids σ calculated from equation (3) remains fairly constant over a wide range of temperature, justifying the assumption made in an earlier communication[3]), in which expressions for the temperature dependence of the energy of vaporization and finally that of vapor pressure have been derived.

The special significance of equation (3) lies in the fact that it gives a convenient method for calculating the molecular dimension in the liquid state. And thus it can be used for determining the extent of association by computing σ at different temperatures in the liquid state and comparing them with the molecular diameter calculated for the free gas molecule from viscosity or diffusion measurements. Work in these directions will be published elsewhere.

The authors are thankful to Dr. SUKUMAR BOSE for his interest in the investigation.

Department of Physics, Allahabad University, Allahabad (U. P.), India

SHASHANKA S. MITRA*) and NITISH K. SANYAL**)

Eingegangen am 17. Dezember 1957

*) Present address: Division of Pure Chemistry, National Research Council, Ottawa-2, Canada.

**) Present address: Department of Physical Chemistry, Indian Association for the Cultivation of Science, Jadabpur, Calcutta-32 (W. Bengal).

[1]) EYRING, H., et. al.: J. Physic. Chem. 41, 249 (1937). — GLASSTONE, S., K. J. LAIDLER and H. EYRING: The theory of rate processes, p. 479. New York: McGraw-Hill 1941. — [2]) HIRSCHFELDER, J. O., C. F. CURTISS and R. B. BIRD: Molecular theory of gases and liquids, p. 545. New York: John Wiley 1954. — [3]) MITRA, S. S., and N. K. SANYAL: Z. physik. Chem. (in press).

Die Kristallstruktur von $Na_2Zn(SO_4)_2 \cdot 4\,H_2O$

Kristalle von $Na_2Zn(SO_4)_2 \cdot 4\,H_2O$ wurden röntgengraphisch auf der Precession-Kamera (Mo-Strahlung, Zr-Folie, $\bar{\mu} = 30°$) untersucht. Es wurden orientiert geschliffene Platten senkrecht [001] und [010] verwendet.

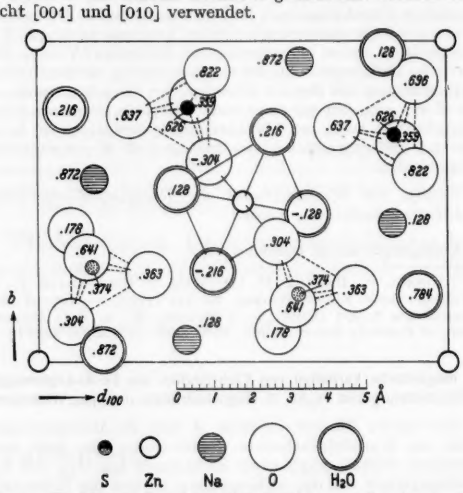


Fig. 1. Projektion der Atomschwerpunkte parallel [001]. Darstellung der S-Atome: voll geschwärzter Kreis S oberhalb O; schraffierter Kreis S unterhalb O

$Na_2Zn(SO_4)_2 \cdot 4\,H_2O$ kristallisiert monoklin mit den Gitterkonstanten $a = 11{\cdot}05$ Å $\pm 0{,}02$, $b = 8{\cdot}23$ Å $\pm 0{,}02$, $c = 5{\cdot}54$ Å $\pm 0{,}01$, $\beta = 100°\,35'$ und enthält 2 Formeleinheiten in der Elementarzelle. Auf Grund der beobachteten systematischen

Auslöschungen ergibt sich die Raumgruppe $P\,2_1/a - C_{2h}^5$. Dieselbe bestimmte C. LAURO[1]) am isostrukturellen $Na_2Mg(SO_4)_2 \cdot 4\,H_2O$ (Blödit).

Die Struktur wurde aus Patterson- und Fourierprojektionen parallel [001] und [010] gelöst; zum Teil wurde auch die Methode des isomorphen Ersatzes (Mg an Stelle von Zn) zu Hilfe genommen. Verfeinert wurde mit $(F_0 - F_c)$-Synthesen. Dabei sank der R-Wert $\{R = \sum(|F_0| - |F_c|)/\sum|F_0|\}$ für die $hk0$-Reflexe auf $R = 0{,}14_2$, für die $h0l$-Reflexe auf $R = 0{,}16_7$. Die gefundenen Parameter sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1

Atomart	Punktlage	x	y	z
2 Zn	2(a)	0	0	0
4 Na	4(e)	0,362	0,065	0,128
4 S	4(e)	0,134	0,294	0,374
4 O_I	4(e)	0,271	0,267	0,363
4 O_{II}	4(e)	0,078	0,407	0,178
4 O_{III}	4(e)	0,078	0,126	0,304
4 O_{IV}	4(e)	0,121	0,320	0,641
4 H_2O_I	4(e)	0,160	0,041	0,860
4 H_2O_{II}	4(e)	0,074	0,782	0,216

Die Struktur des $Na_2Zn(SO_4)_2 \cdot 4\,H_2O$ läßt sich wie folgt beschreiben (s. Fig. 1): Die Sulfatgruppen bilden beinahe ein Tetraeder mit einem mittleren S↔O-Abstand von 1,50 Å und einem mittleren O↔O-Abstand von 2,43 Å. Die Zinkatome sind von 4 Molekeln Wasser und 2 Sauerstoffatomen (O_{III}) schwach verzerrt oktaedrisch umgeben; diese Sauerstoffe verknüpfen die Zn-Oktaeder mit den Sulfat-Tetraedern. Vom strukturellen Standpunkt ist die Verbindung als $Na_2[Zn(H_2O)_4](SO_4)_2$ zu formulieren. Die ermittelten interatomaren Abstände sind folgende:

S ↔ O_I	1,51 Å	O_{II} ↔ O_{III}	2,38 Å
S ↔ O_{II}	1,48 Å	O_{II} ↔ O_{IV}	2,57 Å
S ↔ O_{III}	1,52 Å	O_{III} ↔ O_{IV}	2,37 Å
S ↔ O_{IV}	1,51 Å	Zn ↔ H_2O_I	2,02 Å
O_I ↔ O_{II}	2,46 Å	Zn ↔ H_2O_{II}	2,23 Å
O_I ↔ O_{III}	2,35 Å	Zn ↔ O_{III}	2,02 Å
O_I ↔ O_{IV}	2,45 Å	kürzester Na ↔ O-Abstand:	2,33 Å

Aus Pulver-Aufnahmen (Cr-Strahlung, V-Filter) konnte festgestellt werden, daß $Na_2Mg(SO_4)_2 \cdot 4\,H_2O$, $Na_2Co(SO_4)_2 \cdot 4\,H_2O$, $Na_2Ni(SO_4)_2 \cdot 4\,H_2O$ und $Na_2Fe(SO_4)_2 \cdot 4\,H_2O$ isostrukturell zu $Na_2Zn(SO_4)_2 \cdot 4\,H_2O$ sind. Die Struktur wird weiter verfeinert.

Mineralogisch-Kristallographisches Institut der Universität, Göttingen (Direktor: Prof. Dr. J. ZEMANN)

M. GIGLIO

Eingegangen am 16. Dezember 1957

[1]) LAURO, C.: Periodico Mineral. 11, 89 (1940).

Zur Struktur der Alkalidichromate

In einer Notiz in dieser Zeitschrift beschrieben G. M. SCHWAB und E. SCHWAB-AGALLIDIS[1]) eine Gitterumklappung beim Erwärmen von Kaliumdichromat. Auf Anregung von Professor SCHWAB wurde die Hochtemperaturform näher untersucht. Der Umwandlungspunkt wurde bereits von zwei Autoren zu $236{,}8 \pm 0{,}5°$ C[2]) und $241{,}6 \pm 1{,}0°$ C[3]) bestimmt. Beide arbeiteten mit den üblichen thermischen Verfahren mit polykristallinem Material. Beobachtet man Einkristalle unter dem Mikroskop, so läßt sich ein Umwandlungspunkt nicht genau bestimmen, da sich die Kristalle, je nach ihrer Güte, bei stark streuenden Temperaturen umwandeln. Bei 20 Messungen ergab sich als Mittelwert $264 \pm 5°$ C.

Die Gitterkonstanten der bei Raumtemperatur beständigen Form des Kaliumdichromates wurden schon früher[4]) bestimmt, wobei jedoch für den Winkel α in der Aufstellung der beiden Autoren unrichtigerweise 82,0° statt 98,0° angegeben wurde. Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, eine andere Aufstellung zu wählen als bei GROTH[5]) und bei [4]). Die Umwandlungsmatrix GROTH → neue Aufstellung ist $0\,0\,\bar{1}\,/\,\bar{1}\,0\,0\,/\,0\,1\,0$. Die Gitterkonstanten sind: $a = 7{,}41$ Å, $b = 7{,}49$ Å, $c = 13{,}47$ Å, $\alpha = 96{,}2°$, $\beta = 98{,}0°$ und $\gamma = 90{,}8°$. Für die Wellenlänge wurde der Wert Cu-K $\alpha = 1{,}5418$ Å[6]) verwendet. Aus der Dichte 2,69[5]) berechnet sich der Inhalt der Elementarzelle zu 4 Formeleinheiten.

Die Elementarzelle und die Raumgruppe der Hochtemperaturform des Kaliumdichromates wurden aus Drehkristall- und Weißenberg-Aufnahmen mit Cu-K α-Strahlung bestimmt. Da sich bei der Umwandlung 2 Kristallachsen verkippen, konnten nur Aufnahmen um eine Achse, nämlich die a-Achse (Nadelachse des Kristalls) gemacht werden. Auch Versuche, die Hochtemperaturform durch Abschrecken für Raumtemperatur zu stabilisieren, sind bisher fehlgeschlagen. Dies entspricht durchaus den Forderungen der Umklappungstheorie. Die Röntgenaufnahmen wurden bei 275 bis 295° C durchgeführt. Es ergaben sich folgende Konstanten der monoklinen Zelle: $a = 7{,}55$ Å, $b = 7{,}52$ Å, $c = 13{,}42$ Å und $\beta = 91{,}7°$. Die Raumgruppe ist wahrscheinlich $C_{2h}^5 - P\,2_1/n$. Der Inhalt der Elementarzelle wurde mit 4 Formeleinheiten angenommen. Die geringen Unterschiede der Zelle gegenüber der Tieftemperaturform rechtfertigen diesen Schluß.

Die Tatsache, daß die Hochtemperaturform monoklin ist, ließ es wünschenswert erscheinen, das Kaliumsalz mit dem Rubidiumsalz zu vergleichen, von dem bereits bei GROTH[5]) eine monokline und eine trikline Form beschrieben sind. Aus Drehkristall- und Weißenberg-Aufnahmen wurden die Gitterkonstanten des monoklinen Rubidiumdichromates bestimmt: $a = 7{,}67$ Å, $b = 7{,}62$ Å, $c = 13{,}62$ Å, $\beta = 93{,}4°$, $Z = 4$. Die Raumgruppe ist $C_{2h}^5 - P2_1/n$.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

Ich danke Herrn Professor G. M. SCHWAB und Herrn Professor G. MENZER für ihre Anregung und Unterstützung.

München, Physikalisch-Chemisches Institut und Institut für Kristallographie und Mineralogie der Universität

ULRICH KLEMENT

Eingegangen am 21. Dezember 1957

[1]) SCHWAB, G. M., u. E. SCHWAB-AGALLIDIS: Naturwiss. 29, 134 (1941). — [2]) ROBINSON, P. L., G. E. STEPHENSON u. H. V. A. BRISCOE: J. Chem. Soc. [London] 127, 547 (1925). — [3]) LEHRMANN, A., H. SELDITCH u. P. SKELL: J. Amer. Chem. Soc. 58, 1612 (1936). [4]) GOSSNER, B., u. F. MUSSGNUG: Z. Kristallogr., Mineral., Petrogr. 72, 476 (1930). — [5]) GROTH, P.: Chemische Crystallographie, Bd. II, S. 586ff. Leipzig 1908. — [6]) LONSDALE, K.: Acta crystallogr. 3, 400 (1950).

Analogies among Certain Carbonate-Containing Minerals and Bones and Teeth

Prior to the development of the concept of „coordinated polyhedra" by PAULING[1]), certain minerals remained difficult enigmas because of the multiplicity of their cations and/or anionic groups. Typical examples were the following.

Minerals	Principal cations	Principal anions
Wilkeite	Ca	PO_4, SO_4, SiO_4, (F, OH)
Griphite	Mn, Al, Ca, Na	PO_4, (OH)
Thaumasite	Ca (H_2O)	SiO_4, SO_4, CO_3

After certain mineral structures had been investigated, it became feasible to resolve the structures of such complex mineral substances insofar as analogous structures could be demonstrated. The structure of wilkeite, for example, became clear after the isostructural nature of apatite $[Ca_{10}(F, OH)_2(PO_4)_6]$ and ellestadite $[Ca_{10}(F, OH)_2(SiO_4)_3(SO_4)_3]$ had been demonstrated[2a]). Likewise it was shown that the structure of griphite is cubic and closely resembles the structures of garnets and other garnetoids[2b]). WELIN's structural analysis of thaumasite, however, does not reveal a simple relationship to any other known structure[3]).

When considering the isomorphic interrelations of such minerals, it is important to recognize that stoichiometry obtains only when the cations and anions are summed in certain ways. For example, in considering the composition of scawtite, which contains both silicate and carbonate groups, recent investigations[4]) have shown that these anions are inversely related, rather than occurring with a fixed ratio as had been previously supposed. Thus, from the steric viewpoint, the substitution of planar-triangular groups for tetrahedral groups considerably increases the complexity of the problem. However, this problem is not new.

Francolite has the general structure of fluorapatite, except: (1) the cell dimension a_0 is significantly different, (2) the birefringence is several times that of fluorapatite, and (3) francolite always contains an appreciable and essential amount of carbon dioxide. Inasmuch as the structure of fluorapatite is generally known, the possible modes of introduction of carbonate groups into the structure are fairly rigorously limited. A plausible steric model which indicates the loci of the carbonate groups, and simultaneously takes into accoun

the symmetry and other physical properties of francolite, has been suggested[20]).

In respect to scawtite, the steric considerations are more vague because of lack of knowledge of the structure. But even in thaumasite, and possibly also in tilleyite, it is likely that a variable ratio of CO_3 to $(Si, S)O_4$ will become evident as knowledge of the compositions accumulates.

The occurrence of carbonate groups in the structure of scawtite, as demonstrated by chemical analysis and x-ray diffraction[4]), has important implications with respect to the location of the carbonate constituent of bones and teeth.

College of Dentistry, Ohio State University, Columbus 10, Ohio, USA

DUNCAN MCCONNELL*)

Eingegangen am 24. Dezember 1957

*) Special research fellow, National Institute of Dental Research, US. Public Health Service

[1]) PAULING, LINUS: J. Amer. Chem. Soc. **51**, 1010 (1929). — [2]) MCCONNELL, DUNCAN: Amer. Mineralogist a) **22**, 977 (1937); b) **27**, 452 (1942); c) Bull. Soc. franç. Minéral. Cristal. **75**, 428 (1952). [3]) WELIN, ERIC: Ark. Mineral. Geol. [Stockholm] **2**, 137 (1957). — [4]) MCCONNELL, D., and J. MURDOCH: Amer. Mineralogist (in press).

Pyrocatechol Violet as a Colorimetric Reagent for the Estimation of Molybdenum, Vanadium and Tungsten

Pyrocatechol violet[1]) has been successfully employed as a chelating agent in complexometric titrations[2]) and recently has been used for the photometric estimations of bismuth, thorium and copper[3]). The dye with its complex forming property forms at a p_H between 2 and 4 soluble coloured complexes with molybdenum (VI), vanadium (V) and tungsten (VI). The brownish blue molybdenum complex has the maximum absorption at 530 mμ, while the greenish yellow vanadium and the light blue tungsten complexes show maximum absorbancies at 420 mμ and 540 mμ respectively. Due to high absorbancy of the reagent in the near ultraviolet region the measurement of vanadium concentration is most conveniently done at 590 mμ. The absorption peak due to tungsten shifts to higher wavelength regions with the increase in the concentration of tungsten with respect to reagent.

The colour reactions with all the three elements are highly dependant on p_H and the anions like fluoride, citrate, oxalate and tartrate interfere with the full colour development. The colour systems with molybdenum and vanadium obey to BEER's law from 1 to 10 p.p.m. and that due to tungsten is found to obey from 1 to 6 p.p.m.

JOB's method of continuous variation suggests the complexes in solution to have a composition in which the element to reagent ratio is 1:1.

The work with full details will be published elsewhere.

Jadavpur University, Calcutta-32, India

A. K. MAJUMDAR and C. P. SAVARIAR

Eingegangen am 23. Dezember 1957

[1]) VODAK, Z., and U. O. LEMINGER: Chem. Listy **48**, 552 (1954). [2]) MALAT, M., V. SUK and O. RYBA: Chem. Listy **48**, 203 (1954). — [3]) SVACH, M.: Z. analyt. Chem. **149**, 325, 417 (1956).

Stabilities of Chelates of Quinolinic and Lutidinic acids with Bivalent Metals

Stability constants of chelates of quinolinic acid (2,3-pyridinedicarboxylic acid) and lutidinic acid (2,4-pyridinedicarboxylic acid) with bivalent metals such as Ni, Zn, Cd, Pb, Mg, Ca, Sr and Ba were determined by the p_H titration method at a temperature of 25° and in the presence of 0·1 M KNO_3. The acid dissociation constants, K_1 and K_2, of both

Table 1. *Acid dissociation constants*

	Quinolinic acid	Lutidinic acid	Picolinic acid
pK_1	2·36	2·23	1·60
pK_2	4·72	4·79	5·44

chelating agents and the stability constants of the chelates formed are given in Tables 1 and 2 and the data are compared with those of picolinic acid (2-pyridinecarboxylic acid) chelates previously reported[1]).

In order to prevent metal ions from forming the chelate having an undissociated hydrogen of the carboxyl group of the 3- or the 4-position of quinolinic or lutidinic acid, it was

Table 2. *Stability constants*

Metal	Quinolinic acid			Lutidinic acid			Picolinic acid	
	$\log k_1$	$\log k_2$	$\log k_3$	$\log k_1$	$\log k_2$	$\log k_3$	$\log k_1$	$\log k_2$
Ni	—	4·5	3·0	—	4·6	3·2	6·4	5·5
Zn	4·8	3·7		5·0	3·8		5·12	4.30
Pb	4·7	ppt.		ppt.			4·82	3·06
Cd	4·1	2·9		4·3	3·2		4·36	3·18
Mg	2·3			2·4			2·5	
Ca	2·1			2·1			2·5	
Sr	2·1			2·1			2·4	
Ba	2·1			2·1			2·4	

necessary to carry out titrations at p_H higher than 3·5. Accordingly it was difficult to determine the first stability constants of the nickel chelates and also the stability constants of the copper chelates. Lead formed white precipitates with these two acids. Correction due to the formation of $PbNO_3^+$ ion was made for the value of k_1 of the lead chelate[2]). In addition to the p_H titration the spectrophotometric method was also used to confirm the formation of the nickel chelate having three moles of quinolinic acid.

The values of $\log k_1/pK_2$ for quinolinic and lutidinic acid chelates given in Table 3 are comparable in magnitude to those of picolinic acid chelates. On the other hand these

Table 3. *Values of* $\log k_1/pK_2$

Metal	Quinolinic acid	Lutidinic acid	Picolinic acid	Dipicolinic acid
Ni*	0·95	0·96	1·01	—
Zn*	0·78	0·79	0·79	1·10
Pb	0·99	—	0·89	1·04
Cd	0·87	0·90	0·80	1·16
Mg	0·49	0·50	0·46	0·55
Ca	0·45	0·44	0·46	0·85
Sr	0·45	0·44	0·44	0·79
Ba	0·45	0·44	0·44	0·69

*) For Ni and Zn chelates values of $\log k_2/pK_2$ were calculated.

values of dipicolinic acid (2,6-pyridinedicarboxylic acid) chelates are larger than those of picolinic acid chelates[3]). This indicates that an additional carboxyl group attached to the 3- or the 4-position of 2-pyridinecarboxylic acid (picolinic acid) has very little effects on the stability of the chelates formed, while the same group attached to the 6-position greatly enhances the stability by forming a tridentate chelating agent.

A more detailed report will be published in the Bulletin of the Chemical Society of Japan.

Chemical Institute, Faculty of Science, Nagoya University Chikusa, Nagoya, Japan

MOTOO YASUDA and KAZUO YAMASAKI

Eingegangen am 30. Dezember 1957

[1]) SUZUKI, K., M. YASUDA and K. YAMASAKI: J. Physic. Chem. **61**, 229 (1957). — [2]) HUGHES, V. L., and A. E. MARTELL: J. Physic. Chem. **57**, 694 (1953). — [3]) SUZUKI, K., and K. YAMASAKI: Naturwiss. **44**, 396 (1957).

Use of Ethylenediaminetetraacetic acid in Estimation of Complexed Sugars in Molasses

It is known[1]) that there exist in molasses sucrose, reducing sugars and other compounds in the complexed condition with inorganic and other impure constituents like Ca^{++}, Fe^{+++}, etc.; these exhibit in the otherwise condition polarization characteristic thereof and reducing properties. Hitherto no analytical method is available for estimation of the amount of the complexed sugars in molasses; the present communication reports a simple method therefore using ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA).

Molasses obtained from different factories were examined. One portion of a diluted molasses solution (5—6 Bx) was treated with disodium salt of EDTA solution. The amount of reducing sugars in the treated and untreated samples was determined by SOMOGYI's method[2]); initial blank experiments have shown non-interference of EDTA in the analytical procedure of the method. The reducing sugars were estimated before and after inversion with dil. HCl of molasses soln. for calculation of the sucrose content.

Table 1. *Estimation of Complexed Sucrose and Reducing Sugars in Molasses*

Sampel No.	Reducing Sugars in 5 Bx Molasses Soln (%)				Complexed Reducing Sugars per 100 Bx	Complexed Surcose per 100 Bx
	Before Inversion		After Inversion			
	A**)	B	A	B		
1	1·16	1·22	2·59	3·04	1·20	7·41
2	0·83	0·94	1·98	2·28	2·20	3·61
3	1·29	1·32	2·62	3·05	0·60	7·60
4	1·05	1·11	1·99	2·12	1·20	1·33
5	0·96	1·03	2·91	3·33	1·40	6·50
6*)	2·43	2·56	2·74	3·02	2·60	2·85
7	0·38	0·43	1·50	1·62	1·00	1·33
8	0·74	0,87	2·23	2·57	2·60	3·98
9	1·49	1·55	2·64	3·02	1·20	6·08
10	1·55	1·64	1·75	1·96	1·80	2·28
11	0·89	0·94	1·87	2·22	1·00	5·70

*) Apparently deteriorated molasses sample
**) A without EDTA, B with EDTA.

Table 1 gives a typical set of results. When EDTA is added to a solution in which sugar molecules exist in the complexed condition with Ca^{++}, etc. EDTA combines, depending upon the stability constants of the complexes involved[3], with Ca^{++}, etc. releasing the sugar molecules. The data in Table 1 show that the amount of reducing sugars determined in the sample treated with EDTA is more than that in the untreated molasses solution. In all the molasses examined an appreciable amount of reducing sugars (1.5%) and sucrose (4.5%) exists in the complexed condition. The data indicate conversely that complexed sugar could be released by EDTA to exhibit characteristic properties thereof; and suggest, as pointed out elsewhere[4] from the data on the effect of EDTA on polarization of molasses soln., that EDTA could be used for enhanced exhaustion of molasses or increased sugar recovery.

Authors' thanks are due to Prof. S. N. Gundu Rao and Dr. N. A. Ramaiah for their helpful discussions during the progress of work.

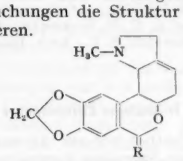
National Sugar Institute, Kanpur, India.
J. P. Shukla, S. C. Jolly and K. A. Prabhu

Eingegangen am 2. Dezember 1957

[1]) Aten, A. H. W., and P. J. H. van Ginneken: Z. physik. Chem. **1927**. — Lippman, E. O. V.: Chemie der Zuckerarten, p. 1330. 1940. — Dutta, S. B.: Indian Sugar **6**, 219 (1956). — [2]) Somogyi, M.: J. of Biol. Chem. **160**, 61 (1945). — [3]) Ramaiah, N. A.: Indian Sugar **7**, 43 (1957). — [4]) Rao, S. N. G., N. A. Ramaiah and S. K. D. Agrawal: Proc. S.T.A. [India] **25**, 127 (1957). — Rao, S. N. G., and N. A. Ramaiah: Applied for IndianPatent, 1957.

Masonin, ein neues Amaryllidaceen-Alkaloid

Zwiebeln von *Nerine masonorum* L. Bolus, einer in Südafrika heimischen Amaryllidacee, enthielten neben den bekannten Alkaloiden Caranin, Lycorin, Haemanthamin, Crinidin, Tazettin und Narcissidin eine bisher nicht beschriebene Base $C_{17}H_{17}O_4N$ (gef. C 68,02, H 5,68, N 4,75, OCH_3 0, N-CH_3 2,30; ber. C 68,21, H 5,72, N 4,68, N-CH_3 5,02), Schmp. 180° (aus Äthylacetat + Äther), $[\alpha]_D^{25}$: +140° (c = 0,2, $CHCl_3$), mit einer Methylendioxy-Gruppe und einer δ-Lacton-Funktion (IR-Bande bei 5,83 μ), für die wir den Namen Masonin vorschlagen. Die gleiche Verbindung wurde aus der in Varietäten von *Narcissus jonquilla* L. aufgefundenen Lactolbase Odulin[1]) durch Oxydation mit Kaliumbichromat in schwefelsaurer Lösung mit 90% Ausbeute erhalten. Da Odulin nach den bisherigen, noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen die Struktur I besitzt, ist Masonin als II zu formulieren.



I: R=OH+H
II: R=O

Das Alkaloid Neruscin[2]) hat sich als identisch mit Desoxylycorenin erwiesen.

Chemisches Institut der Humboldt-Universität, Berlin
Hans-G. Boit und Werner Döpke

Eingegangen am 24. Dezember 1957

[1]) Boit, H.-G., W. Stender u. A. Beitner: Chem. Ber. **90**, 725 (1957). — [2]) Boit, H.-G., u. H. Ehmke: Chem. Ber. **90**, 369 (1957).

Reduktion von Pyocyanin durch Glucoseoxydase

Bei dem Versuch, verschiedene Redoxindikatoren auf ihre Eignung als Wasserstoffakzeptoren für das Enzym Glucoseoxydase[1]),[3]),[4]),[6]) zu prüfen, wurde gefunden, daß Pyocyanin[Anhydro(10-methyl-1-oxyphenazinium-hydroxyd)] von Glucoseoxydase + Glucose reversibel zu einem gelblichen Farbstoff mit einer kräftigen gelbgrünen Fluoreszenz sowohl unter aeroben als auch unter teilweise anaeroben Bedingungen reduziert wird. Der gleiche fluoreszierende Farbstoff entstand bei Reduktion von Pyocyanin mit $TiCl_3$ bei niedrigem p_H (aerobe Verhältnisse); in neutraler bis basischer Lösung war die Farbänderung und Fluoreszenz bei Zusatz von $TiCl_3$ von vorübergehender Natur. Der gelbe Farbstoff ist wahrscheinlich ein Semichinon. Michaelis[5a]) und Elema[2]) fanden bei den Untersuchungen über das Redoxpotential von Pyocyanin bei verschiedenem p_H, daß die Reduktion von Pyocyanin mit Titanchlorid bei niedrigem p_H in 2 Stufen vor sich geht und daß die erste Stufe die Bildung eines Semichinons ist mit gelbgrüner[2]) oder smaragdgrüner[5a]) Farbe. Michaelis erwähnt 1933[5b]), daß Bacillus pyocyaneus häufig — außer dem blauen Farbstoff — einen gelbgrünen, fluoreszierenden Farbstoff bildet. Franke u. Deffner[3]) schreiben, daß Pyocyanin ein besserer Wasserstoffakzeptor für Glucoseoxydase ist (Präparat mit Q_{O_2} = 800), als man infolge des Redoxpotentials hätte erwarten können, und daß dieses eventuell durch die Semichinonbildung verursacht sein könnte.

Pflanzenphysiologisches Laboratorium der Universität, Kopenhagen
Anne M. Nielsen

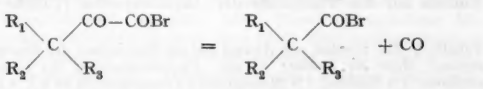
Eingegangen am 16. Dezember 1957

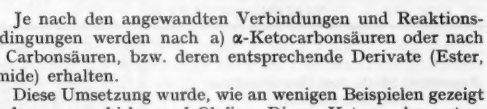
[1]) Brodie, A., u. F. Lipmann: J. of Biol. Chem. **212**, 677 (1955). [2]) Elema, B.: Recueil Trav. chim. Pays-Bas **50**, 807 (1931). — [3]) Franke, W., u. M. Deffner: Liebigs Ann. Chem. **541**, 117 (1939). [4]) Keilin, D., u. E. F. Hartree: Biochemic. J. **42**, 221 (1948). — [5]) Michaelis, L.: a) J. of. Biol. Chem. **92**, 211 (1931). — b) Die Wasserstoffionenkonzentration. II. Oxydations-Reduktions-Potentiale, S. 181. Berlin 1933. — [6]) Müller, D.: Biochem. Z. **199**, 136 (1928); **205**, 111 (1929).

Über Carboxylierungen mit Oxalylbromid

Während zuvor einige wenige Monocarbonsäurechloride mittels Oxalylchlorids in mäßigen Ausbeuten carboxyliert worden waren[1]), fanden wir[2]) vor kurzem, daß sich Halogenide von Mono- und Dicarbonsäuren bereitwillig durch *Oxalylbromid* in Di-, Tri- und Tetracarbonsäuren überführen lassen. Dieses Verfahren wandten wir nunmehr erfolgreich auf andere Verbindungsklassen an.

Die Reaktion verläuft in *2 Stufen*:





Je nach den angewandten Verbindungen und Reaktionsbedingungen werden nach a) α-Ketocarbonsäuren oder nach b) Carbonsäuren, bzw. deren entsprechende Derivate (Ester, Amide) erhalten.

Diese Umsetzung wurde, wie an wenigen Beispielen gezeigt wird, von uns bisher auf Olefine, Diene, Ketone, Aromaten, Azulene und Heterozyklen angewandt. Oftmals genügt bereits Zusammenfügen der beiden Reaktionspartner, entweder unverdünnt oder in neutralen Lösungsmitteln.

Olefine. Cyclohexen wird in Cyclohexen-(1)-Carbonsäure-(1), 1-Methylcyclohexen in 1-Methylcyclohexen-carbonsäure-(2) übergeführt. Analog verhält sich 1-Methylcyclopenten. Auch Terpenkohlenwasserstoffe (Limonen, α- und β-Pinen) sowie Kettenolefine (Octen-(1)) und Kettendiene (Dimethylbutadien) lassen sich zu Carbonsäuren umsetzen.

Aus *Ketonen* entstehen β-Ketosäureester- oder -amide durch Reaktion mit Oxalylbromid und folgende Behandlung mit Alkoholen, Ammoniak oder organischen Basen. Cyclohexanon wird in Cyclohexanon-o-carbonsäureester, Menthon in Menthon-o-carbonsäureester übergeführt. Bei Ringketonen sind die Ausbeuten von der Ringgröße abhängig. Auch aus α, β-ungesättigten Ketonen (wie z. B. Piperiton) lassen sich Ester gewinnen.

Aromaten. Styrol wird in Zimtsäure, Inden in sehr guter Ausbeute in Indencarbonsäure-(2), 1,1-Diphenyläthylen in träger Reaktion in β-Phenylzimtsäure übergeführt.

Azulene. Aus dem unsubstituierten Azulen entsteht unter milden Bedingungen nach Gleichung a) Azulen-glyoxalsäure-(1), unter schärferen nach b) Azulen-carbonsäure-(1). Während sich Isoguajazulen und Vetivazulen leicht in die entsprechenden Carbonsäuren-(1) überführen lassen, reagiert Guajazulen schwieriger zur Guajazulencarbonsäure-(2), welche Umsetzung die erste elektrophische Substitution in 2-Stellung am Azulengerüst darstellt.

Heterozyklen, wie Indol, lassen sich mit Oxalylbromid zu Carbonsäuren umsetzen.

Analoge Carboxylierungen sind auch mit Oxalylchlorid, aber träger und in schlechterer Ausbeute, durchführbar.

Das Verfahren ist zu Patent angemeldet.

Wir bitten die Herren Fachgenossen, uns das angeschnittene Gebiet vorläufig noch zu überlassen.

Leipzig, Institut für organische Chemie der Universität

W. Treibs und H. Orttmann

Eingegangen am 2. Januar 1958

[1]) Kühnhanns, G., u. J. Tempel: J. prakt. Chem. **273**, 89 (1954). Vgl. Runge, F.: Z. Elektrochem. **56**, 781 (1952). — [2]) Treibs, W., u. H. Orttmann: Chem. Ber. (im Druck); Verfahren ist zu Patent angemeldet.

Der Einfluß von Arsenit auf die Biosynthese des Erythromycins

Nach einer Hypothese von Woodward[1]) ist Propionsäure die Hauptkomponente des Vorgangs, bei welchem sich der Erythromycinkern aus ihren Resten biosynthetisiert. Die Funktion der Propionsäure als Präkursor des Erythromycins bestätigen auch die Patente der Firma Upjohn[2]). Bei der Verfolgung der Vorgänge der Biogenese des Erythromycins sind wir von der Voraussetzung ausgegangen, daß die Bildung von Propionat in Beziehung zur Umwandlung der Brenztraubensäure und der Essigsäure steht. Im Hinblick darauf, daß sich Pyrophosphat des Lipothiamides, welches durch die Verbindungen des dreiwertigen Arsens gehemmt wird[3]), an der Dekarboxylierung der Brenztraubensäure beteiligt, stellten wir den Einfluß von Natriumarsenit auf die Produktion von Erythromycin bei einem Stamm von *Streptomyces erythreus* bei der Kultivierung auf der reziproken Schüttelmaschine bei 28° fest.

Das Erythromycin ist mittels der diffusen Methode mit der Testmikrobe *Bacillus subtilis*[4]) festgestellt, die Brenztraubensäure kolorimetrisch bestimmt worden[5]). Der Sauerstoffverbrauch und die Produktion von CO_2 wurden während der Oxydation des Substrates mittels der direkten Methode nach Warburg in Gegenwart eines Phosphatpuffers bei einem p_H von 7,0 verfolgt.

Arsenit hemmte bei einer Konzentration von $4 \cdot 10^{-4}$ M die Produktion des Erythromycins bis zu 87,2% ohne größeren Einfluß auf das Wachstum der Aktinomyceten (Tabelle 1).

Tabelle 1. *Der Einfluß von Arsenit auf die Biosynthese des Erythromycins. Alter der Kultur: 9 Tage. Zusammensetzung des Grundmediums: 3% Glukose, 3% Maisextrakt (Trockengewicht 60%), 0,3% Na_2HPO_4, Co^{++} 4 p.p.m.*

Zugesetzte Stoffe zum Grundmedium (vor dem Impfen)	p_H	Brenztraubensäure in mg/ml	Trockengewicht des Myzels in mg/10 ml	Erythromycin in µg/ml
Kontrolle (Grundmedium)	6,7	2,1	90	415
Natriumarsenit $4 \cdot 10^{-4}$ M	6,0	4,0	74	53
Natriumazetat 0,5%	7,2	1,9	85	355
Na-azetat 0,5% + Na-arsenit $4 \cdot 10^{-4}$ M	6,8	6,0	81	257
Natriumpropionat 0,5%	7,3	1,5	88	488
Na-propionat 0,5% + Na-arsenit $4 \cdot 10^{-4}$ M	6,5	6,8	72	220

Die Herabsetzung der Erythromycinproduktion ist von einer stärkeren Anhäufung von Brenztraubensäure begleitet, verbunden mit einem bedeutenden Absinken des p_H-Wertes der Kultur im Anfang der Kultivierung. Die Hemmwirkung des Arsenites auf die Biosynthese des Erythromycins wird wesentlich durch eine Zugabe von Natriumacetat oder -propionat in einer Konzentration von 0,5% aufgehoben. Salze der Brenztraubensäure, der Bernsteinsäure, der Äpfel- und der Zitronensäure beeinflußten die Arsenitwirkung auf die Biosynthese des Erythromycins, die Anhäufung der Brenztraubensäure und den p_H-Verlauf während der Kultivierung nicht.

Die Glukose wird zu Brenztraubensäure gespalten. Die *RQ*-Werte für Glukose in Tabelle 2 zeigen, daß ein Teil des Glukosewasserstoffs wahrscheinlich auf Zellsubstanzen an Stelle von molekularem Sauerstoff übertragen wird. Bei der Brenztraubensäure deuten die *RQ*-Werte auf ihre Umwandlung zu Essigsäure durch oxydative Dekarboxylierung hin. Der Wert von *RQ* unter Bedingungen eines Versuches mit der Essigsäure als einziger C- und Energiequelle entspricht den

Tabelle 2. *Der Einfluß von Arsenit auf die Oxydation von Glukose (I), Natriumpyruvat (II) und Natriumazetat (III)*

		Endogene Respiration			Substrat (mit endogener Respiration)			Substrat (ohne endogene Respiration)		
		ohne *)	mit *)	Hemmung %	ohne*)	mit *)	Hemmung %	ohne *)	mit *)	Hemmung %
I	$+CO_2$	+78	+27	65,4	+285	+156	45,3	+207	+129	37,8
	$-O_2$	−73,5	−23,5	68	−186	−127	31,8	−112,5	−103,5	8
	RQ	1,06	1,15		1,53	1,23		1,84	1,25	
II	$+CO_2$	+78	+27	65,4	+228	+25,5	88,8	+150	(−1,5)	100
	$-O_2$	−73,5	−23,5	68	−158	−22,5	85,8	− 84,5	(+1,0)	100
	RQ	1,06	1,15		1,44	1,13		1,78		
III	$+CO_2$	+48	+20	58,3	+142	+18,5	87	+ 94	(−1,5)	100
	$-O_2$	−54	−26	51,8	−162	−20,5	87	−108	(+5,5)	100
	RQ	0,89	0,77		0,88	0,90		0,88		

*) Ohne bzw. mit Arsenit (10^{-3} M)

Bedingungen, unter denen sich Essigsäure völlig oxydiert. Bei der Fermentation von Erythromycin auf Produktionsboden verläuft jedoch wahrscheinlich ein anderer Umwandlungsmechanismus der Essigsäure, worauf Kultivierungen unter Zugabe von Arsenit und Essigsäure unter gleichen Bedingungen hinweisen.

Durch Arsenit werden die oxydative Dekarboxylierung der Brenztraubensäure wie auch die Oxydation der Essigsäure gehemmt (Tabelle 2). Die Oxydation von Glukose wird durch Arsenit nur schwach gehemmt, was darauf hinweist, daß die oxydative Spaltung von Glukose zu Brenztraubensäure nicht gehemmt wird, sondern nur die Oxydation der entstehenden Brenztraubensäure.

Die angeführten Ergebnisse zeigen, daß die Biosynthese von Erythromycin von einem ungestörten Verlauf der oxydativen Dekarboxylierung von Brenztraubensäure zu Essigsäure abhängt. Im Hinblick darauf, daß Propionat diesen Hemmungseffekt von Arsenit auf die Biosynthese von Erythromycin ähnlich aufhebt wie Azetat und daß der eigentliche Molekularkern des Erythromycins aus Propionsäureresten besteht, kann vorausgesetzt werden, daß die Biosynthese von Propionsäure über Essigsäure verläuft.

Einzelheiten werden in der Zeitschrift „Čs. mikrobiologie" veröffentlicht werden.

Biologisches Institut der Tschechoslovakischen Akademie der Wissenschaft, Praha 6, Na cvičišti 2

V. Musílek und V. Ševčík

Eingegangen am 9. Dezember 1957

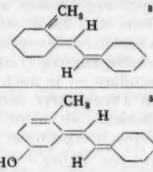
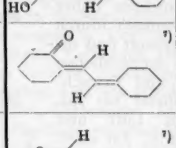
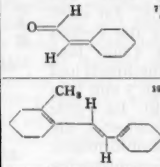
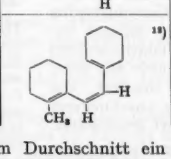
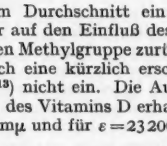
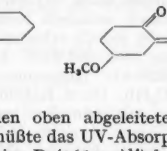
[1]) Woodward, R. B.: Angew. Chem. **69**, 50 (1957). — [2]) Brit. Pat. 754028, 754029, 754030 (1. 8. 1956). — [3]) Gunsalus, I. C.: Fed. Proc. **13**, 715 (1954). — Moyed, H. S., u. D. J. O'Kane: Arch. Biochem. a. Biophysics **39**, 457 (1952). — [4]) Kirshbaum, A., F. W. Bowman, D. M. Wintermere u. E. R. Friedman: Antibiot. a. Chemother. **3**, 537 (1953). — [5]) Bonting, S. L.: Arch. Biochem. a. Biophysics **58**, 100 (1955).

Zur UV-Absorption Vitamin D-analoger Chromophore

Bereits vor einigen Jahren hatten wir auf Anomalien in der UV-Absorption von 9,10-seco-Steroiden hingewiesen, als wir zum Beweis der trans-Konfiguration des Tachysterins einige Modelle synthetisiert hatten und die Lage ihrer UV-Absorptionsmaxima mit denen der entsprechenden 9,10-seco-Steroide verglichen. Dabei war besonders der Einfluß des substituierten Ringes D offensichtlich geworden[1]).

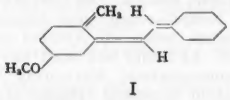
Durch das in der Zwischenzeit bekanntgewordene, umfangreiche experimentelle Material auf diesem Gebiet ist es jetzt möglich, die damals erarbeiteten Thesen auf eine breitere

Grundlage zu stellen und neu zu sichern. Über den Einfluß des substituierten Fünfringes liegt jetzt folgendes Material vor:

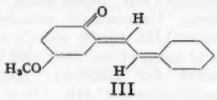
9,10-seco-Steroid	λ_{max}	Modell	λ_{max}	$\Delta\lambda$
5,6-trans-Vitamin D_3 [8]	272—273 mμ	 [8]	269 mμ	3—4 mμ
iso-Vitamin D_3 [4]	287 mμ	 [8]	280,5 mμ	6,5 mμ
C_{27}-Keton [6]	302 mμ (in Äther)	 [7]	297 mμ (in Äther)	5 mμ
C_{21}-Abbau-aldehyd [9]	243 mμ (in Alkohol)	 [7]	237 mμ (in Alkohol)	6 mμ
Tachysterin$_3$ [9]	281 mμ	 [10]	277 mμ	4 mμ
Präcalciferol$_3$ [11]	262 mμ	 [12]	252 mμ	10 mμ

Daraus ergibt sich im Durchschnitt ein bathochromer Effekt von 5 bis 6 mμ, der auf den Einfluß des substituierten Fünfrings und der angulären Methylgruppe zurückzuführen ist.

In dieses Bild fügt sich eine kürzlich erschienene Arbeit von MILAS und PRIESING[13]) nicht ein. Die Autoren glauben, das cis-homologe Modell I des Vitamins D erhalten zu haben, und geben für $\lambda_{max} = 265$ mμ und für $\varepsilon = 23\,200$ an.



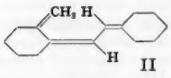
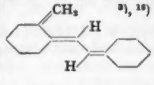
I



III

Mit Rücksicht auf den oben abgeleiteten Einfluß des substituierten Fünfrings müßte das UV-Absorptionsmaximum gegenüber dem des Vitamins D (265 mμ)[14]) hypsochrom verschoben sein und etwa bei 259 bis 261 mμ liegen.

Die molare Extinktion ist mit 23 200 für ein cis-homologes Modell ebenfalls zu hoch. Zu einem Vergleich stehen hier folgende Paare zur Verfügung:

5,6-cis-Vitamin D_3 [14]  [15] II	$\varepsilon = 18\,300$	5,6-trans-Vitamin D_3 [2]  [2], [16]	$\varepsilon = 24\,700$
	$\varepsilon = 17\,000$		$\varepsilon = 22\,700$

Es handelt sich also mit großer Wahrscheinlichkeit bei dem Milasschen Modell nicht um ein cis-Homologes, sondern um ein trans-Homologes des Vitamins D, zumal das Modell II von LYTHGOE[15]) mit $\lambda_{max} = 260{,}5$ mμ unserer Voraussage gut entspricht.

Die von MILAS auf der Vorstufe des Dienons III versuchte Isomerisierung mit Jod mußte deswegen ohne Erfolg bleiben. Bei der UV-Bestrahlung von III in Quarz wurde eine Abnahme der Extinktion beobachtet. Nach unseren Erfahrungen verlaufen bei der Bestrahlung von trans-Dienonen die mit einer Extinktionsabnahme verbundene trans-cis-Isomerisierung und ein Abbau der Dienonabsorption nebeneinander.

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Hochschule, Braunschweig

H. H. INHOFFEN und K. IRMSCHER

Eingegangen am 13. Januar 1958

[1]) INHOFFEN, H. H., K. BRÜCKNER, R. GRÜNDEL u. G. QUINKERT: Chem. Ber. **87**, 1407 (1954). — [2]) INHOFFEN, H. H., J. KATH, W. STICHERLING u. K. BRÜCKNER: Liebigs Ann. Chem. **603**, 25 (1957). — INHOFFEN, H. H., G. QUINKERT, H.-J. HESS u. H. M. ERDMANN: Chem. Ber. **89**, 2273 (1956). — VERLOOP, A., A. L. KOEVOET u. E. HAVINGA: Recueil Trav. chim. Pays-Bas **74**, 1125 (1955). [3]) INHOFFEN, H. H., K. BRÜCKNER, G. F. DOMAGK u. H. M. ERDMANN: Chem. Ber. **88**, 1415 (1955). — [4]) INHOFFEN, H. H., G. QUINKERT, H.-J. HESS u. H. M. ERDMANN: Chem. Ber. **89**, 2273 (1956). — [5]) ALDERSLEY, J. B., G. N. BURKHARDT, A. E. GILLAM u. N. C. HINDLEY: J. Chem. Soc. [London] **1940**, 10. — [6]) INHOFFEN, H. H., K. BRÜCKNER u. R. GRÜNDEL: Chem. Ber. **87**, 1 (1954). — [7]) DIMROTH, K.: Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1346 (1938). — [8]) WINDAUS, A., u. U. RIEMANN: Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. **274**, 206 (1942). — [9]) WINDAUS, A., F. v. WERDER u. A. LÜTTRINGHAUS: Liebigs Ann. Chem. **499**, 188 (1932). — [10]) INHOFFEN, H. H., u. K. IRMSCHER: Chem. Ber. **89**, 1833 (1956). — [11]) VELLUZ, L., G. AMIARD u. A. PETIT: Bull. Soc. chim. France **1949**, 501. — [12]) INHOFFEN, H. H., u. G. QUINKERT: Chem. Ber. **87**, 1418 (1954). — [13]) MILAS, N. A., u. C. P. PRIESING: J. Amer. Chem. Soc. **79**, 6295 (1957). — [14]) WINDAUS, A., O. LINSERT, A. LÜTTRINGHAUS u. G. WEIDLICH: Liebigs Ann. Chem. **492**, 126 (1932). — [15]) HARRISON, I. T., u. B. LYTHGOE: Proc. Chem. Soc. [London] **1957**, 261. — [16]) HARRISON, I. T., B. LYTHGOE u. S. TRIPPETT: J. Chem. Soc. [London] **1955**, 4016.

Markierung von Proteinen mit fluoreszierenden Farbstoffen

Um antigene Stoffe in Zellen und Geweben sichtbar zu machen, markierten COONS und Mitarbeiter[1]) die betreffenden Antikörper mit Fluorescein. Dazu muß Fluoresceinisocyanat hergestellt werden, das dann mit freien Aminogruppen der jeweiligen Eiweißkörper reagiert.

Die Herstellung des Isocyanats[2]),[3]) ist recht umständlich und zeitraubend (Hydrierung, Umsetzung mit Phosgen). Das Endprodukt ist außerdem sehr empfindlich. Diese Schwierigkeiten stehen einer routinemäßigen Anwendung entgegen.

Sulfonsäurechloride reagieren fast quantitativ mit Aminogruppen. Diese Sulfamide sind recht stabil. Durch einfache Sulfonierung verschiedener Fluoreszenzfarbstoffe kommt man zu brauchbaren Substanzen. Fluorescein und Acridinorange lassen sich mit Schwefelsäure sulfonieren. Fluoresceinsulfonsäure läßt sich jedoch besser aus Phthalsäure-sulfonsäure und Resorcin herstellen. Anschließend wird mit PCl_5 das Chlorid hergestellt. Das Sulfochlorid wird dann zu der gepufferten Proteinlösung gegeben und 2 bis 3 Std in der Kälte gerührt. Anschließend wird der überschüssige Farbstoff durch Dialyse entfernt, und das so markierte Protein kann nach eventueller Adsorption unspezifisch reagierender Anteile zu histochemischen und diagnostischen Zwecken benutzt werden.

Es läßt sich mit Hilfe der Papierelektrophorese zeigen, daß die Bindung des Farbstoffes an das Protein genügend stabil ist. Markiertes Rinderalbumin wird z. B. mit unbehandeltem β- oder γ-Globulin gemischt und über Nacht bei 37° aufbewahrt. (Eine Spur Merthiolat verhindert Bakterienwachstum.) Dann wird das Gemisch elektrophoretisch getrennt. Im UV-Licht sieht man nun ausschließlich die Bande des markierten Proteins. Entsprechende Photoprints lassen sich leicht herstellen. Auch die Bindung spezifischer Eiweißkörper läßt sich elektrophoretisch gut beurteilen, wenn man z. B. Antikörper markiert und im Gemisch mit dem entsprechenden Antigen elektrophoretisch wandern läßt. Durch verschiedene Mischungsverhältnisse kommt man ohne Stickstoffbestimmung des Präzipitates zu ausreichend genauen Vorstellungen über die mengenmäßige Beteiligung am Antigen-Antikörperkomplex. Das ist bei nicht präzipitierenden Reaktionen besonders vorteilhaft. Die Papierstreifen werden einmal wie üblich gefärbt und zum anderen im UV-Licht ausgewertet. Man kann diese Anordnung auch als Überwanderungselektrophorese gestalten[4]), auch wenn als Antigen z. B. Bakterien benutzt werden.

Ebenfalls ist eine Analyse mit Hilfe der Immuno-Elektrophorese oder des Ouchterlony-Tests möglich, wobei Fluoreszenz die Empfindlichkeit erheblich steigert.

In Zellen und Geweben stört oft eine Eigenfluoreszenz. Hier ist es ein großer Vorteil, wenn man verschiedene Farbstoffe benutzen und damit bei unterschiedlichen Wellenlängen beobachten kann.

Fluoreszierende Derivate des Naphthalins, Xanthens und Acridins sind für die angeführte Methode besonders geeignet.

Abteilung für Serologie und Mikrobiologie der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie (Max-Planck-Institut), München 23, Kraepelinstr. 2

H. UEHLEKE

Eingegangen am 23. Dezember 1957

[1]) COONS, A. H., H. J. CREECH u. R. H. JONES: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **47**, 200 (1941). — [2]) COONS, A. H., u. M. H. KAPLAN: J. Exp. Med. **91**, 1 (1950). — [3]) POETSCHKE, G., H. UEHLEKE u. L. KILLISCH: Z. Immunitätsforsch. **114**, 393 (1957). — [4]) HAHN, J., u. N. LANG: Klin. Wschr. **1957**, 1013.

Change in Free Amino Acid Content of A. Niger during Biosynthesis of Citric Acid

During our investigations on the biosynthesis of citric acid in A. *niger* grown in MYG*) medium, we found that the protein content of the mat falls at the stage where the synthesis of active C_4 precursor necessary for the formation of C_6 acid reaches a peak. This gave us a suspicion whether free amino acids liberated play a role in C_4 acid formation. Hence the amino acid pattern of the mat protein at different stages of fermentation was studied and the results obtained are recorded in this communication.

A. *niger*, N. R. C. 233, was grown in MYG medium as reported previously[1]). At different periods of fermentation, the growth was removed by filtration and pressed dry in a Buchner funnel. Protein estimations were carried out on the mat by the micro-Kjeldahl method. Free and total amino

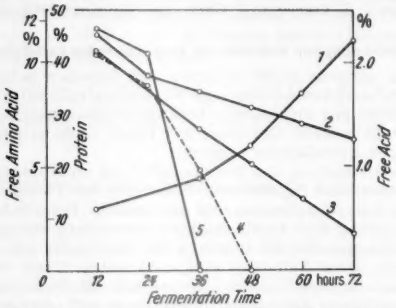


Fig. 1. Change in protein, free amino acids and free acidity during the growth of A. niger in MYG medium. 1 Free acidity. 2 Protein. 3 Alanine. 4. Glutamic acid. 5 Aspartic acid

acid compositions of the mat were determined as described previously[2a]) using the circular paper chromatographic method of RAO and WADHWANI[3]). The analysis of the free amino acid content of the mat showed that there is a change in concentration of alanine, aspartic acid and glutamic acid in the mat.

From Fig 1, it can be seen that at 36 hours fermentation period aspartic acid content becomes zero, at 48 hours fermentation period, glutamic acid content becomes zero and there is a decrease in alanine content. These amino acids could not be detected in the medium. These data along with the observations that the C_4 acid formation reaches a peak after 36 hours fermentation and during this period there is high transaminase activity[2b]), suggest that these three amino acids may play a role in the formation of excess C_4 acid necessary for the formation of C_6 acid. Further work is under progress to understand the mechanism in greater detail.

Our thanks are due to Miss MARY CLEMENTS, Division of applied Biology, National Research Council of Canada, Ottawa, for the gift of citric acid producing strain, A. *niger*, N. R. C. 233.

Biochemistry Dept., Faculty of Science, M.S. University of Baroda, Baroda (India)

P. N. RAINA and C. V. RAMAKRISHNAN

Eingegangen am 6. Dezember 1957

*) Malt extract, Yeast extrakt, Glucose medium.

[1]) RAMAKRISHNAN, C. V., and S. M. MARTIN: Canad. J. Biochem. **32**, 434 (1954). — [2]) RAMAKRISHNAN, C. V.: a) Experientia [Basel] **13**, 78 (1957); b) Unpublished data. — [3]) RAO, N. A. N., and T. K. J. WADHWANI: Ind. Inst. Sci. **37**, 2 (1955).

Vergleichende Untersuchung der Oxydation von Oxyhämoglobin Neugeborener und Erwachsener durch Kaliumferricyanid bei verschiedener Sauerstoffspannung

In früheren Untersuchungen war gezeigt worden, daß in Lösungen von Oxyhämoglobin der durch Zusatz von $K_3Fe(CN)_6$ ausgelöste Oxydationsvorgang für einzelne Tierspezies streng reproduzierbar eine charakteristische Geschwindigkeit hat[1]). Oxyhämoglobin menschlicher Neugeborener wurde rund doppelt so rasch oxydiert wie das von Erwachsenen. Im Gegensatz zu der einheitlichen Kurve, die der zeitliche Ablauf der Oxydation bei Erwachsenen-O_2Hb ergab, konnte bei Neugeborenen-O_2Hb ein Verlauf beobachtet werden, der als Summenkurve zweier mit verschiedener Geschwindigkeit ablaufender Vorgänge interpretierbar war. Das wurde als Ausdruck der Tatsache angesehen, daß in Neugeborenenblut zwei Hämoglobine vorhanden sind, fetales Hb und bleibendes Hb.

In den Versuchsergebnissen war als störender Faktor die Tatsache enthalten, daß die Blutfarbstoffe der verschiedenen Tiere wie die menschlicher Neugeborener und Erwachsener bei normaler Sauerstoffspannung (Luft) nicht voll mit Sauerstoff gesättigt sind, sondern — je nach Tierart variierend — einen gewissen kleinen Prozentsatz sauerstofffreies Hb enthalten. Es war zu bedenken, ob nicht diese unterschiedliche O_2-Sättigung die Versuchsergebnisse maßgebend beeinflußte.

Wir untersuchten daher Blutfarbstofflösungen (durch Adsorption gereinigt und dialysiert) von menschlichen Neugeborenen und Erwachsenen vergleichend bei Anwesenheit von Luft und reinem Sauerstoff. Im zweiten Fall wurden die Proben in der Küvette 1 min lang mit Sauerstoff durchperlt und dann verschlossen 5 min lang leicht geschwenkt. Es wurde mit Küvetten gearbeitet, die einen schornsteinförmigen, durch einen Gummistopfen verschließbaren Aufsatz besaßen. Das Oxydationsmittel $[K_3Fe(CN)_6]$ wurde mit einer Recordspritze injiziert; die Küvette wurde anschließend kurz und scharf geschüttelt.

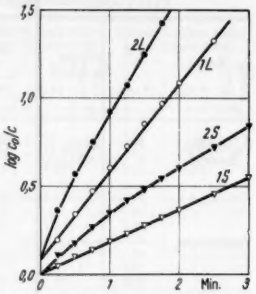


Fig. 1. Oxydation von Blutfarbstoff in Lösungen von O_2-Hb durch Kaliumferricyanid. 1 Erwachsener, 2 Neugeborenes. *L* Anwesenheit von Luft, *S* Anwesenheit von reinem Sauerstoff. 22°, p_H 6,8 (0,1 mol Phosphat), Hb = 135 mg-% = $8 \cdot 10^{-5}$ Äqu/Liter. $K_3Fe(CN)_6$ = $2 \cdot 10^{-4}$ mol.

Fig. 1 zeigt, daß bei Anwesenheit von reinem Sauerstoff die Reaktion verlangsamt wird. Die Geschwindigkeit beträgt rund $^1/_3$ von der bei Luft. Das ist zu erwarten, da die Oxydation des Blutfarbstoffs davon abhängt, in welchem Ausmaß laufend durch Dissoziation sauerstofffreies Hb entsteht; nur dieses kann oxydiert werden. Der charakteristische Unterschied zwischen Neugeborenen- und Erwachsenen-O_2Hb bleibt jedoch erhalten, wenn sein Ausmaß vielleicht auch etwas reduziert wird. Es findet sich auch unverändert der geknickte (zusammengesetzte) Kurvenzug bei Neugeborenen-O_2Hb. Da in reinem Sauerstoff etwaige Sättigungsdifferenzen zwischen den beiden Blutfarbstoffen fortfallen dürften, kann also die Differenz im Verhalten der beiden Blutfarbstoffe bei der Oxydation nicht auf einer unterschiedlichen O_2-Sättigung beruhen.

Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Universitäts-Kinderklinik, Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. W. KELLER)

KLAUS BETKE und PETER SCHOLZ

Eingegangen am 28. Dezember 1957

[1]) BETKE, K., I. GREINACHER u. F. HECKER: Arch. exp. Path. u. Pharmakol. **229**, 207 (1956).

Aerobe Gärung und Äthanol-Umsatz

Embryonal wachsendes Pflanzengewebe scheidet, ebenso wie tierische Tumoren[1]), mehr CO_2 aus, als der gleichzeitigen Sauerstoffaufnahme bei einer Veratmung von Kohlenhydrat entspricht[2–6]). RUHLAND und RAMSHORN[3]) konnten zeigen, daß solche aerob gärenden Meristeme wenig, aber doch nachweisbare Mengen an Äthanol enthalten. Heute verfügen wir im enzymatischen Test über eine wesentlich empfindlichere Methode zur Bestimmung kleiner Alkohol-Mengen. Damit studierte ich den Äthanol-Umsatz an kleinen, frisch präparierten Gewebeproben, deren Gaswechsel im Warburg-Apparat [in einer geeigneten Nährlösung[6a])] verfolgt wurde.

Befindet sich Luft im Gasraum, so scheidet die 2 mm lange meristematische Wurzelspitze von *Pisum sativum* stets Extra-CO_2 aus (bei *RQ*-Werten von 1,12 bis 1,66). Ebenso regelmäßig produziert sie Äthanol. Im Durchschnitt von 12 Versuchen (von 3 bis 6 Std Dauer) produzierten 60 Wurzelspitzen in 3 Std 2,3 µMol Äthanol und gleichzeitig schieden sie 2,8 µMol Extra-CO_2 aus. Das Mol-Verhältnis ist demnach

ungefähr gleich 1. Die Abweichungen vom Faktor 1 lassen vermuten, daß nicht ganz die der Produktion von Extra-CO_2 äquivalente Menge an Äthanol gebildet wird. Diese Differenz zu bestimmen, hieße aber die Methodik, insbesondere die manometrische Atmungsmessung, erheblich überfordern. Äthanol scheint der Menge nach das wichtigste Produkt der aeroben Gärung zu sein; daneben aber können durchaus noch andere Reduktionsvorgänge stattfinden, und deren mögliche Bedeutung für das embryonale Wachstum kann vorläufig noch nicht überblickt werden.

Bringt man meristematische Gewebe in hochkonzentrierte Sauerstoffatmosphäre, so atmen sie zunächst mit einem deutlich unter 1 liegenden *RQ*-Wert; an Mais- und Erbsenwurzelspitzen wurden Werte um 0,8 gemessen[4),6b)]. Nach einigen Stunden allerdings wird auch in Sauerstoffatmosphäre wieder eine aerobe Gärung aufgenommen[6b)]. Der vor dieser Rückkehr zur Gärung festzustellende Verbrauch an Extra-O_2 ist von einer Abnahme der im Gewebe vorhandenen Menge an Äthanol begleitet. Auch hierbei wird das stöchiometrisch zu fordernde Verhältnis Extra-O_2-Verbrauch: Äthanol-Umsatz = 1:1 etwa eingehalten. Allerdings verbraucht das Gewebe schon während der für Gaseinleiten und zum Temperaturausgleich erforderlichen Zeit einen wesentlichen Teil des vorhandenen Alkohols, so daß in der Meßzeit selbst nur noch mäßige Mengen umgesetzt werden können. Die Fähigkeit zum Äthanol-Abbau tritt deutlicher hervor, und die Übereinstimmung mit dem Verbrauch an Extra-O_2 wird genauer, wenn man nach dem Schließen der Manometer eine verdünnte Äthanollösung zukippt.

Die kürzlich ausgesprochene Vermutung[6b)], daß in einer Atmosphäre hochkonzentrierten Sauerstoffs neben Kohlenhydraten auch noch andere Substrate oxydiert werden als in Luft, und zwar die Produkte der aeroben Gärung, hat sich damit bestätigt.

In feuchtem Sand gezogene Erbsen-Keimwurzeln enthalten die bedeutendsten Mengen an Äthanol in der meristematischen Spitze (250 γ/g Frischgewicht), weit weniger (85 γ/g Frischgewicht) in der Streckungszone (2—5 mm hinter der Spitze) und noch weniger in der darauffolgenden Zone 5 bis 10 mm hinter der Spitze (45 γ/g Frischgewicht). Bei einem derartig leicht diffundierenden Stoff wie Äthanol beweist diese Verteilung, daß auch in situ die bedeutendsten Mengen an Äthanol im Meristem entstehen.

Eine ausführliche Darstellung der Versuche wird an anderer Stelle erfolgen.

Botanisches Institut der Universität, Bonn
AUGUSTIN BETZ

Eingegangen am 16. Dezember 1957

[1)] WARBURG, O.: Über den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin: Springer 1926. — [2)] RUHLAND, W., u. H. ULLRICH: Ber. sächs. Akad. Wiss., math.-naturwiss. Kl. **88**, 11 (1936). — [3)] RUHLAND, W., u. K. RAMSHORN: Planta **28**, 471 (1938). — [4)] KANDLER, O.: Z. Naturforsch. **5b**, 203 (1950). — [5)] KANDLER, O.: Z. Naturforsch. **8b**, 109 (1953). — [6)] BETZ, A.: Planta a) **46**, 381 (1955); b) **50**, 122 (1957).

Respirationsmessung als Nachweis der Umwandlung von Steroiden bei Mikroben

Bei der Umwandlung von Progesteron in sein 11α-Oxyderivat mittels *Rhizopus nigricans* stellten wir fest[1)], daß Progesteron die Zuckerverwertung blockiert, während sein Metabolit in dieser Hinsicht bereits ohne Einfluß ist. Auf Grund dieser Feststellung war es interessant, aufzuklären, inwieweit das umwandlungsfähige Steroid den Sauerstoffverbrauch des betreffenden Mikroorganismus beeinflußt und wie die entstehenden Steroidmetaboliten auf die Atmung des Mikroorganismus einwirken. Den Einfluß einiger Rindenhormone auf die Respiration bei Hefen untersuchten MEIER und SCHULER mit Hilfe der Warburg-Technik[2)]. Eine ähnliche Messung bei Östrogenen führte SALMONY durch[3)].

Wir untersuchten nun den Einfluß einiger Steroide und ihrer Stoffwechselprodukte auf den Sauerstoffverbrauch bei drei verschiedenen Mikroben, die Hydroxylierung, Oxydation und Reduktion bewirken. Es wurde der Einfluß von Progesteron und 11α-Oxyprogesteron auf die Atmung bei *Rhizopus nigricans*, von Dehydroepiandrosteron und Δ^4-Androstendion bei *Actinomyces globisporus* und schließlich der Einfluß von Δ^4-Androstendoin und Testosteron bei *Saccharomyces cerevisiae* untersucht. Von dem vorgezüchteten Mikroorganismus wurde nach Abspülen eine genau bestimmte Menge (Trockengewicht) in physiologische Lösung eingetragen. Die genannten Steroide wurden in 96%igem Äthanol gelöst und zur Suspension des Mikroorganismus in einer derartigen Menge zugefügt, daß die Endkonzentration 6,2 mg-% betrug. Kontrollversuche enthielten die Suspensionen des Mikroorganismus mit Alkohol, jedoch ohne Steroide. Die Ergebnisse der Bestimmung des metabolischen Quotienten Q_{O_2} sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Aus ihr ist ersichtlich, daß das umwandlungsfähige Steroid die Sauerstoffaufnahme des Mikroorganismus stark herabsetzt, während der entstehende Metabolit den Sauerstoffverbrauch fast nicht beeinflußt. Androstendion, das von *Actinomyces globisporus* nicht mehr weiter umgewandelt wird,

Tabelle 1. *Der Einfluß der Steroide auf Q_{O_2} bei Mikroben*
Werte von Q_{O_2}, ausgedrückt in µl auf 1 mg Trockengewicht in 60 min.

Mikroorganismus	Kontrolle	Steroide			
		Ausgangssteroid		Metabolit	
Rhizopus nigricans	10,2	Ergosteron	5,8	11α-Oxyprogesteron	9,9
Actinomyces globisporus	12,3	Dehydroepiandrosteron	7,1	Δ^4-Androsten-3,17-dion	12,1
Saccharomyces cerevisiae	38,2	Δ^4-Androstendion	18,3	Testosteron	36,5

beeinflußt dessen Atmung ebenfalls nicht, während es bei Hefen, wo es durch Reduktion in Testosteron übergeführt wird, den Sauerstoffverbrauch wesentlich hemmt. Inzwischen kann nicht entschieden werden, ob es sich um Atmungshemmung von kompetitivem Typ hinsichtlich eines obligaten Stoffwechselzwischenprodukts der Mikrobe handelt oder ob diese Hemmung einfach der Ausdruck der „Toxizität" des Ausgangssteroids für den betreffenden Mikroorganismus ist. Die Umwandlungsreaktion des Steroids könnte dann vom Gesichtspunkt der Mikrobe als Detoxikationsreaktion betrachtet werden. Der entstehende Steroid-Metabolit übt auf die Sauerstoffaufnahme der Mikrobe gegenüber der Kontrolle bereits keine Hemmwirkung aus.

Aus den Resultaten ergibt sich eine gewisse Parallelität zwischen der Hemmwirkung des Steroids auf die Atmung des Mikroorganismus und der Fähigkeit der betreffenden Mikrobe, dieses Steroid grundsätzlich umzuwandeln. Zur raschen informativen Beurteilung dieser Fähigkeit bei den einzelnen Mikroben und verschiedenen Steroiden scheint es daher vorteilhaft zu sein, diese einfache und schnelle manometrische Bestimmung anzuwenden.

Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Prag
A. ČAPEK, H. PAVLŮ und O. HANČ

Eingegangen am 10. Dezember 1957

[1)] ČAPEK, A., O. HANČ u. E. MALÍKOVÁ: Čsl. Mikrobiol. **5**, 282 (1957). — [2)] MEIER, R., u. W. SCHULER: Helv. physiol. Acta **14**, 279 (1956). — [3)] SALMONY, D.: Biochemic. J. **62**, 411 (1956).

Observations on the Intravacuolar Protoplasm

According to CHOLODNY[1)] we have considered as an intravacuolar protoplasm those independent spherules of plasm which can be seen in the inside of the plant cell vacuoles. The existence of these interesting formations has been reported by many investigators [see [2)]], who have observed them in the various plant cells (root hairs of *Trianea*, floral hairs of *Viola*, *Characeae*, fungi, etc.).

With the help of the ultra-anoptral microscope constructed by us[3)], we could very easily observe in the vacuoles of epidermal cells of bulb scales of onion (*Allium cepa*) the drops of intravacuolar protoplasm. These drops can be seen with the positive phase-contrast microscope too (especially with the objective of immersion), but they can be more cleary distinguished and to some extent stereoscopically with our device. Commonly in the anoptral picture the more or less spherical drops of protoplasm are brown coloured like the rest of the cytoplasm. Their boundary is surrounded with a little black or dark brown halo. We must note that these drops are not to be found in every onion breeds. Even in the epidermis of scales of the same bulb their distribution are accidental. In the vacuoles the number of these drops is conditioned by the vital condition of cells; during the protoplasmatic motions they may appear here where they did not exist initially.

Many vital observations made upon these drops, led us to the conclusion that there are two chief types of drops from a morphological point of view; between them existing all transition forms. We have used as a criterion of their classification the fact that certain drops of intravacuolar protoplasm do not have their own vacuole, and others have.

The intravacuolar protoplasm without vacuole has a spherical shape and about 20 to 35 μ diameter. Often it contains microsomes and mitochondria. The intravacuolar protoplasm with vacuole or vacuoles, according to our observations, descends from drops without vacuole. The sizes of these second drops vary between 3 and 25 μ diameter, and sometimes they possess microsomes or mitochondria. Both types of intravacuolar protoplasm are shown in the Fig. 1.

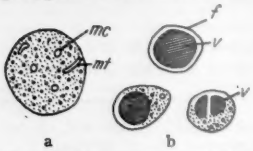


Fig. 1 a and b. The types of intravacuolar protoplasm: a) the drops without vacuole, with microsomes (*mc*) and mitochondria (*mt*); b) the drops with vacuole (*v*) and thin film of protoplasm (*f*). (Magnification about 500)

As a rule, the drops of intravacuolar protoplasm are formed in those cells where there is strong protoplasmatic streaming. In these cells, the spherules of protoplasm can be easily separated from the rest of the cytoplasm. Sometimes they can be individualized by breaking protoplasmatic strings which cross the vacuole.

After the drops of intravacuolar protoplasm are separated in the inside of a vacuole, they do not remain motionless, but they take part in the internal movements of the cells. The kinds of movements which the intravacuolar protoplasm possess can be active and passive. The active movements are conditioned by the drops themselves, taking place in the inside of vacuole with a poor speed (about 0·1 to 1 μ/sec.). These motions resemble very much to the amoeboid movements. In the greater drops we can observe even the formation of very small pseudopods. When the drops come into contact with the rest of the cytoplasm the passive movement takes place. These movements are conditioned by the protoplasmatic streaming which sometimes carry up these drops with a sufficiently great speed (1·2 to 3·8 μ/sec.). As a rule this kind of movements come to an end by the fusion of drops with the rest of the cytoplasm.

The young drops of intravacuolar protoplasm are deprived of vacuoles. During the active movements, especially under the O_2 action, gradually in the their inside are formed one (in smaller drops) or many (in larger drops) vacuoles. This process lasts about 1 to 2 hours and after all the vacuole includes the whole spherule. The protoplasm of drops remains in this case as a separating delicate film. In the case of formation of many vacuoles we can observe even the division of a single drop into many little drops.

The independent life of intravacuolar protoplasm is limited. Both the drops which possess these vacuoles and those without vacuoles during the protoplasmatic movements may fuse with the rest of the cytoplasm. Meanwhile new drops may be individualized in other parts of the cell.

The author wishes to express his thanks to Dr. E. Pop, Prof. of Plant Physiology Cluj (Rumania) for his valuable observations.

Laboratory of Plant Physiology of the University "V. Babeş", Cluj (Klausenburg), Rumania P. R.

Viorel Soran

Eingegangen am 17. Dezember 1957

[1]) Cholodny, N.: Beih. bot. Zbl. 39, 231 (1923). — [2]) Küster, E.: a) Über Plasmapfropfungen. Jena 1939. — b) Die Pflanzenzelle, 3. Aufl. Jena 1956. — [3]) Soran, V., and B. Diaconeasa: Naturwiss. 44, 465 (1957).

Pigmentbildung und Phagozytose bei Melanoblasten in vitro

Die Genese der Pigmentgranula in den Melanoblasten der Wirbeltiere ist ein beliebtes Objekt zum morphologischen Studium einer zytoplasmatischen Aktivität. Züchtet man Wirbeltiermelanoblasten in vitro, so findet häufig Phagozytose statt, die hier beschrieben sei, da ihr Resultat leicht mit Stadien der Pigmentgenese zu verwechseln ist. Da die Identifizierung phagozytierender Zellen in vitro auf Schwierigkeiten stoßen kann, seien die Pigmentzellen des Irisepithels von 11-tägigen Hühnerembryonen behandelt, denn sie sind durch ihre Lage im Zellverband hinreichend charakterisiert.

Zunächst tritt im Mutterstück [Methode nach Maximow*)] starke Pigmentierung und gleichzeitig Zerfall einzelner Pigmentzellen ein. Benachbarte Pigmentzellen nehmen die entstehenden pigmentierten Fragmente, teilweise mitsamt deren Zellkern, auf und schließen sie in Vakuolen ein (Fig. 1 und 2). Von der Peripherie des Mutterstücks her wandern nun in zunehmendem Maße Pigmentzellen unter gleichzeitiger Vermehrung ins Medium, wobei sie ihren epithelialen Zusammenhalt aufgeben. Gleichzeitig nimmt die Intensität der Pigmentbildung ab, und das bis dahin gebildete Pigment sowie die

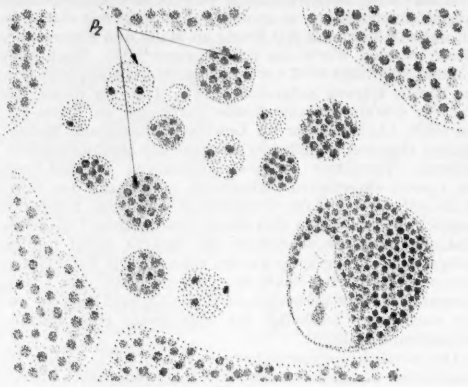


Fig. 1

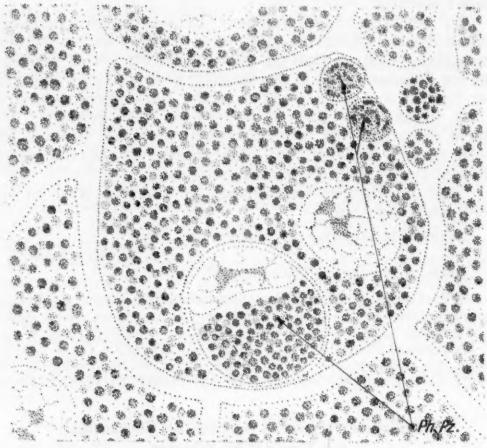


Fig. 2

Fig. 1 und 2. Ausschnitte aus dem Mutterstück einer Kultur von Iris-Epithelzellen in vitro. Färbung: Ehrlichs Hämatoxylin. Vergr. 2000fach. Fig. 1. Zerfall einer Pigmentzelle innerhalb eines Epithelverbandes. *Pz.* Fragmente von Pigmentzellen. — Fig. 2. Phagozytäre Aufnahme von Pigmentzellfragmenten durch eine andere Pigmentzelle. *Ph.Pz.* Phagozytierte Pigmentzellfragmente, eines mit Zellkern

phagozytierten Pigmentzellfragmente verteilen sich auf eine größere Zahl von Abkömmlingen. Je nach dem Grad des inzwischen erfolgten Abbaus der eingeschlossenen Fragmente bzw. der Intensität ihrer Pigmentierung zur Zeit ihrer Bildung finden wir bei den Einschlüssen alle Grade der Pigmentierung bis zu völlig farblosen. Ohne Berücksichtigung ihrer Genese vom Mutterstück her wäre man versucht, sie für „Pigmentbildungszentren"[1]) der Zellen zu halten, von denen sie ursprünglich phagozytiert wurden. Übrigens ist bei dendritischen Melanoblasten auch außerhalb des Mutterstücks noch mit der Absprengung von Fragmenten [„Clasmatosis" nach Grand[2])] und daher mit deren Aufnahme durch andere Pigmentzellen zu rechnen.

Wegen der Möglichkeit, phagozytierte Pigmentzellfragmente bis ins Mutterstück zurückzuverfolgen, erscheint ihre Beschreibung als „Pigmentbildungszentren" abwegig und beruht auf Fehlinterpretation einer nicht als solcher erkannten

Phagozytose. Der Beweis, daß sie endogenen Ursprungs sind, ist dementsprechend auch nicht versucht worden. Eine Klärung wäre aber erwünscht, damit das für die morphologische Analyse einer Zelldifferenzierung so geeignete Problem der Pigmentgenese nicht verwirrt wird.

Mc Ardle Memorial Laboratory, University of Wisconsin, Madison/Wis. USA

EDMUND GÜTTES

Eingegangen am 16. Dezember 1957

*) Embryoextrakt und Blutplasma wurden von den Difco Laboratories, Detroit/Mich., USA, bezogen.

[1]) WEISSENFELS, N.: Z. Zellforsch. **45**, 60 (1957). — [2]) GRAND, C. G.: Amer. J. Cancer **33**, 394 (1938).

Weitere Beobachtungen über die Wirkung des Virus der Hühnermyeloblastose auf die Glykolyse

In früheren Arbeiten berichteten wir über die Stimulierung der anaeroben Glykolyse eines hochtourigen Tumorextraktes durch das Virus der Hühnermyeloblastose[1]) sowie durch geschädigte Mitochondrien und Mikrosomen[2]). Wir führten diesen Effekt auf die ATPase-Aktivität dieser partikulären Bestandteile zurück. In diesen Versuchen mit dem Myeloblastose-Virus wurden Hexosediphosphat + Glukose als Substrat benutzt.

Später wurde von uns nachgewiesen[3]), daß mit strukturgeschädigten Mitochondrien der geschilderte Effekt auf die Glykolyse auch aerob erfolgt und außerdem auch bei Verwendung von Glukose allein als Substrat. Dabei tritt vor allem auch die Glykolysehemmung durch hohe Mitochondrienkonzentrationen besonders deutlich in Erscheinung.

In den nachfolgend mitgeteilten Experimenten wurde der Effekt des Myeloblastose-Virus auf die Milch- und Brenztraubensäurebildung eines hochtourigen Homogenisatüberstandes aus Rattenhirn untersucht, der durch ATP, DPN, Nikotinsäureamid und $MgCl_2$ komplettiert wurde[2]),[3]). Dabei wurde Glukose allein als Substrat benutzt und die Inkubation sowohl aerob als auch anaerob vorgenommen. Die Resultate dieser Untersuchungen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Bei Verwendung von Glukose als Substrat bewirkt eine große Virusmenge eine eindeutige Hemmung der Glykolyse, während niedrigere Viruskonzentrationen die Milch- und Brenztraubensäurebildung beträchtlich aktivieren.

2. Eine Hemmung und Förderung der Glykolyse findet im gleichen Maße sowohl unter anaeroben als auch aeroben Inkubationsbedingungen statt.

Es besteht somit völlige Parallelität zu unseren früheren Ergebnissen mit strukturgeschädigten Mitochondrien[2]),[3]).

Institut für Medizin und Biologie der Deutschen Akademie der Wissenschaften, Berlin-Buch, Abteilung für biologische Krebsforschung

A. GRAFFI, E. J. SCHNEIDER und G. SYDOW

Eingegangen am 21. Dezember 1957

[1]) GRAFFI, A., E. J. SCHNEIDER u. G. SYDOW: Naturwiss. **43**, 472 (1956). — Z. ärztl. Fortbildg. **50**, 1026 (1956). — [2]) GRAFFI, A., u. E. J. SCHNEIDER: Naturwiss. **43**, 376 (1956). — Z. ärztl. Fortbildg. **50**, 760 (1956). — [3]) SCHNEIDER, E. J., A. GRAFFI, H. BIELKA u. L. VENKER: Naturwiss. **44**, 446 (1957).

The Origin of Enzyme-Inhibitors in Tissue Cultures Infected with Poliomyelitis Virus

At the height of the infection presence of a toxic factor was demonstrated[1a–d]). Assay-results are reported now with use of crude and purified phosphatases (ph-ase). The techniques were the same as previously[1a]). Virus material was of tissue culture (TC) passage, grown in synthetic medium 597, a variant of 199, without purines and pyrimidines[1a–d]). Experiments were run in parallel, using the enzyme-materials in H_2O as reference. Phosphomonoesterases of 10% „brei" of normal Rhesus brain or kidney and purified acid or alkaline ph-ases were inhibited by virus-infected medium[1e]). Typical experiments are shown in Fig. 1, illustrating not only the depression of pure acid ph-ase*) but also the thermostability of the inhibitor. Purified alkaline ph-ase behaved somewhat similarly[1e]). Fig. 2 indicates the origin of enzyme-poisons; namely when the nutrient of normal TC was *not* replaced for 14 days, the strongest inhibition was caused by these fluids. Similar observations were made on alk. ph-ase and 5-NT-ase. Medium 597 exerts specific influences on acid and alk. ph-ases, with rather complicated mechanism of action[1e,f]). Fig. 3 illustrates the effect of various substances on natural alkaline ph-ase. The activation by medium is dimishing after 30 min., which may depend on some changes in the synthetic nutrient[1a,e,f]). The normal and the *unsuccessfully* inoculated TC [without cytopathogen effect (CPE) and increase in virus titre[1g])] display higher activity, than "brei" + fresh medium. However there is a quantitative difference between normal and CPE-negative TC, which adds to the peculiar behaviour of the latter[1e,g]). As a conclusion we might say, that infection with poliomyelitis virus in vitro brings about changes analogous to the accumulation of enzyme-toxic metabolites in "unfluid-changed" TC, but in much shorter time. Regular normal controls did not exhibit inhibitor-properties. These toxic substances are dissimilar to those demonstrated by RAPAPORT and MELNICK[2]) in normal TC, because our material is thermostable and of macromolecular size[1b]). Purified or crude tissue enzymes were affected the same way of cultivated cells[1a]). Detailed description will follow, emphasizing that this inhibitor principle is of host origin and not intrinsic part of the infecting particle[1e]).

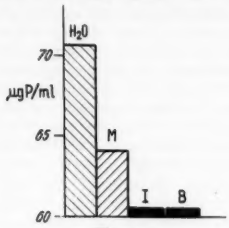


Fig. 1

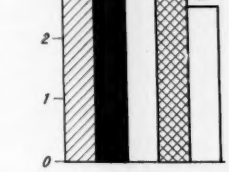


Fig. 2

Fig. 1. Inhibition of purif. acid ph-ase by fresh and boiled TC fluids. 500 µg enzyme (dry weight) per test in 1 ml water + 1 ml addition (H_2O), or medium 597 (M), or Infected TC fluid (I) fresh, or boiled (B) 1 hr in waterbath. (Poliomyelitis virus Type II. MEF_1, Titre 10^{-7}). *Ordinates:* Increase in µg P/ml of system. Incubation 30 min at 37° C. For procedures see [1a])

Fig. 2. Inhibition of crude acid ph-ase by irregularly handled normal TC fluid. *Ordinates:* Acid ph-ase as increase in µg P/ml of system. Incubation 30 min at 37° C. — 20 mg (wet weight) of frozen kidney brei/system + 1 ml addition (H_2O), or medium 597 (M) or Normal TC fl. (N), or Infected TC fl (I) or not fluidchanged Normal (NN). (Poliomyelitis virus, Type I. Mahoney Str. 10^{-7})

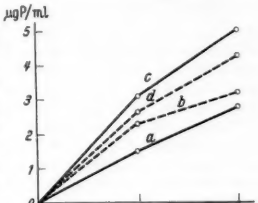


Fig. 3. Effect of CPE negative infected TC fluid on crude alk. ph-ase. 50 mg fresh kidney brei (wet weight) in 1 ml water + 9 ml buffered substrate + a) 1 ml H_2O; b) 1 ml medium 597; c) 1 ml normal TC fl.; d) 1 ml Inf. CPE. (Poliomyelitis virus Type III Saukett str., titre 10^{-7}). For procedures see [1a]). *Ordinate:* Phosphatase activity as increase in µg P/ml of system. *Abscissae:* Incubation in minutes at 37° C

Department of Public Health, University of Toronto, Ont., Can.

ERNEST KOVACS**), CHRISTINE GENEST and JOS. KOVACS

Eingegangen am 28. Dezember 1957

*) Purified acid ph-ase of plant origin and purif. intestinal alkaline ph-ase, supplied by the Nutritional Biochemical Corporation, Cleveland, Ohio, USA.

**) Present address: Hamburg, Stiftung zur Erforschung der spinalen Kinderlähmung und der Multiplen Sklerose, Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf.

[1]) KOVACS, E.: a) J. of Exp. Med. **104**, 589 (1956). — b) Minerva med. [Torino] **48**, 2157 (1957). — c) Giorn. Malatt. Infett. e Parasit **8**, 190 (1958). — d) Z. Naturforsch. **13b** (1958). — e) To be published. — f) Canad. J. Biochem. Physiol. **34**, 619 (1956). — g) Biochim. Biophys. Acta (in press). — [2]) MELNICK, J. L.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **61**, 754 (1955).

Die papierelektrophoretischen Lipoproteinveränderungen im Serum von Kaninchen nach letaler Röntgen-Strahlendosis

Im Rahmen des akuten Strahlensyndroms wird derzeit bei der humoralen Reaktion die Aufmerksamkeit auf die Verschiebungen im Serumeiweißspektrum sowie in den Serumlipoproteinen gerichtet. Die letzteren haben wir bei Kaninchen in bestimmten Zeitabständen nach einer einmaligen tödlichen Röntgen-Ganzkörperbestrahlung untersucht (Röntgenapparatur Super-Sanax, bei 180 kV und 15 mA Dosisleistung von 16 r/min, 1,0 mm Al- und 0,5 mm Cu-Filter, Abstand Fokus–Tier 80 cm). Der Gesamtlipoidinhalt wie auch die Lipoproteinfraktionen im Serum wurden mittels der nach SWAHN[1]) modifizierten Mikromethode auf dem Filterpapier zur Darstellung gebracht.

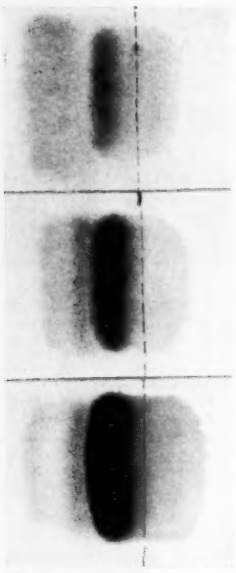


Fig. 1 a—c. Die Lipoproteinogramme vom Kaninchen 3. Von oben nach unten: a vor Bestrahlung mit 1400 r, b 4 Tage, c 7 Tage nach Bestrahlung (Exitus: 8. Tag)

Die Erhöhung des Gesamtlipoidgehaltes im Serum von so bestrahlten Kaninchen hat nicht immer einen progredienten Charakter. Manchmal kommt es sogar zu einer Erniedrigung der Gesamtwerte vor dem Exitus des Tieres. Die Vermehrung der Serumlipoide beruht auf einer Zunahme der β-Lipoproteinfraktion und der bei der Papierelektrophorese auf dem Startpunkt zurückbleibenden Restlipoide (Fig. 1).

Bei der Kontrolle vor der Bestrahlung konnten papierelektrophoretisch bloß 2 Lipoproteinfraktionen, und zwar α und β festgestellt werden. Bei den bestrahlten Tieren differenzierte sich stufenweise von dem α-Lipoproteinkomplex eine Zwischenfraktion, welche wir als α_2-Lipoprotein bezeichneten. Das restliche α-Lipoprotein (α_1) behielt jedoch seine ursprüngliche elektrophoretische Beweglichkeit. Während dieses nach der Färbung mit Sudanschwarz einen bläulichen Farbton aufwies, besaß die Fraktion α_2 eine graue Färbung. Die Entstehung der Zwischenfraktion war weder an die Hyper-β-Lipoproteinämie noch an die Veränderungen des Gesamtserumlipoidgehaltes der bestrahlten Tiere gebunden (Fig. 1).

Auf das Vorhandensein einer ähnlichen Lipoproteinzwischenfraktion im menschlichen Serum wurde von einigen Autoren[2]) im Falle der idiopathischen Hyperlipämie und Hypercholesterolämie Gewicht gelegt. Die Bewertung dieser Veränderungen von Serumlipoproteinen für die Voraussage eines Überlebens des bestrahlten Tieres wird erst nach größeren Versuchsserien möglich sein.

Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Medizin. Fakultät der Masaryk-Universität (Prof. Dr. V. UHER) *und Biophysikalisches Institut der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften (Prof. Dr.* F. HERČÍK), *Brno (ČSR)*

D. WIEDERMANN und M. POSPÍŠIL

Eingegangen am 22. Oktober 1957

[1]) SWAHN, B.: Scand. J. Clin. Lab. Invest. 4, 98, 248 (1952). — [2]) PARONETTO, F., CH. I. WANG u. D. ADLERSBERG: Circulation Res. 5, 288 (1957).

Über die Beziehung der argentaffinen Zellen Kultschitzkys zu Hypothermie und Strahlenexposition

Bei den Versuchen mit künstlichem Winterschlaf, die in Beziehung zur Strahlenschutzwirkung in meinem Institute durchgeführt wurden, widmete ich auch der Haltung der enterochromaffinen Zellen im Magen-Darm-Trakt Aufmerksamkeit, weil diese Frage noch nicht untersucht worden ist. Die Versuchstiere wurden nach verschieden langer Hypothermie und nach einer Röntgenganzbestrahlung in verschiedenen Zeitintervallen (15 min bis 72 Std) nach dem Versuch getötet. Normale Albinoratten dienten als Kontrolle. Die argentaffinen „gelben Zellen" des Magen-Darm-Schlauches, die reduzierende Granula enthalten, wurden mit der Technik nach MASSON in der Modifikation von HAMPERL dargestellt.

Nach der Ansicht von ERSPAMER, VIALLI und ihrer Schule enthalten die „argentaffinen gelben Zellen" als spezifisches Sekretionsprodukt 5-Hydroxytryptamin (Serotonin). Mit großer Wahrscheinlichkeit können wir den Schwund der Argentophilie in histologischen Präparaten als Ausdruck der Sekretion von Oxytryptamin deuten.

In unseren Versuchen mit experimentellem Winterschlaf sowie mit einmaliger Röntgenbestrahlung (Gesamtdosis 500 r) an 140 bis 180 g schweren weißen Ratten kam es zu einer Abschwächung bis zum Verschwinden der histochemischen Reaktionen der argentaffinen Granula im Dünndarm. Diese Ergebnisse der histochemischen Untersuchungen sprechen mit großer Wahrscheinlichkeit für Abgabe des 5-Hydroxytryptamins oder für dessen Abbau in den argentaffinen Zellen des Dünndarmes bei längerdauerndem, experimentellem Winterschlaf sowie nach Schädigung des Organismus durch ionisierende Strahlen schon in der ersten Stunde nach Bestrahlung. Weitere Versuche zur genauen zeitlichen Bestimmung dieser Abschwächung oder des Verschwindens der histochemischen Reaktionen der enteroargentaffinen Zellen sind noch im Gange. Eine ausführliche Darstellung weiterer Ergebnisse erscheint an anderer Stelle.

Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Masaryk-Universität, Brno, Komenský Platz 2 (Tschechoslowakei)

V. UHER

Eingegangen am 12. Dezember 1957

Gliazellveränderungen und Modifikation der Gliareaktion bei experimentellen Leberschädigungen

Es ist bekannt, daß bei chronischen Lebererkrankungen, besonders bei Cirrhosen, die Gliaelemente des Zentralnervensystems pathologische Veränderungen erleiden. Diese Veränderungen äußern sich durch eine Hypertrophie der Makrogliazellen, durch umschriebene Gliaknötchen und durch das Erscheinen monstruöser Gliazellen vom Alzheimerschen Typus. Die Frage ist, ob diese Gliaveränderungen infolge der Lebererkrankung entstehen oder ob sie als Ursprung denselben äußeren Faktor haben, welcher die Lebererkrankung selbst hervorgerufen hat. Dieses Problem kann nur auf experimentellem Wege geklärt werden, mit Hilfe der Methoden, mit welchen wir organische Leberleiden hervorrufen, welche nur die Leber betreffen.

Wir haben bei 9 Hunden durch die Unterbindung des Ductus choledochus Lebercirrhose erzeugt. 3 bis 4 Monate nach dieser Operation haben wir den mittleren Teil der Sigmoidwindung mit Hilfe eines elektrischen Messers verletzt.

Die Versuchstiere wurden zur selben Zeit wie die Kontrolltiere getötet, 3 bis 4 Wochen nach der Verletzung. Den verletzten Gehirnteil und den symmetrisch gelegenen unverletzten Gehirnteil haben wir nach der Sublimat-Goldchlorid-Imprägnationsmethode von CAJAL bearbeitet. Unsere Beobachtungen beziehen sich nur auf die Makrogliazellen. Bei Experimentalcirrhose haben wir in der Gehirnrinde und in der unter ihr liegenden weißen Substanz progressive Veränderungen der Makrogliazellen (Hyperplasie und Hypertrophie) beobachtet, welche besonders in den der Verletzung benachbarten Gegenden sichtbar sind.

Der Vergleich der Versuchs- und der Kontrolltiere zeigt, daß bei den letzteren die Gesamtzahl der Zellen in 10 mikroskopischen Gesichtsfeldern, die durchschnittliche Zellenzahl in einem Gesichtsfeld und der Gehalt an hypertrophischen Makrogliazellen viel niedriger sind als bei den Tieren mit Leberverletzungen. So fallen z. B. bei dem Versuchstier Nr. 11 auf 10 Gesichtsfelder 112 Zellen, die durchschnittliche Zellenzahl ist 11,2, und der Betrag der hypertrophischen Makrogliazellen kommt auf 17,85%. Dagegen ist bei dem Kontrolltier die Gesamtzahl 83, die durchschnittliche Zellenzahl ist 8,3 und der Anteil an hypertrophischen Gliazellen nur 8,43%. Ähnliche Veränderungen haben wir auch in bezug auf die perivasculären Gliazellen gefunden. Während bei den Kontrolltieren die Mehrheit der perivasculären Gliazellen über 1 bis 2 Saugfüße verfügt, senden bei den Leberverletzten 50% dieser Zellen drei oder mehr Zellenfortsätze aus. Als Beispiel erinnern wir nochmals den Fall des 11. Tieres, bei welchem die perivasculären Gliazellen in 62% drei oder mehr Saugfüße zeigen, während das Kontrolltier nur in 25,9% Zellen mit 3 Saugfüßen zeigt (Fig. 1).

Aus unseren Beobachtungen können wir schließen, daß bei den Tieren mit Leberverletzungen sowohl quantitativ als auch in Hinsicht auf den Charakter der Gliareaktion erhebliche Unterschiede gegenüber den Kontrolltieren bestehen.

Man kann das auch aus dem histologischen Bild der Gehirnnarbe feststellen, welche bei den Versuchstieren eine granuläre, bei den Kontrolltieren aber eine fibrilläre Struktur zeigt.

Die beschriebenen Veränderungen sind Folgen der direkten Wirkung der Hepatotoxine auf das Zentralnervensystem. In anderen früheren Versuchen haben wir festgestellt, daß nach experimentellen Leberverletzungen der Ammoniakgehalt im

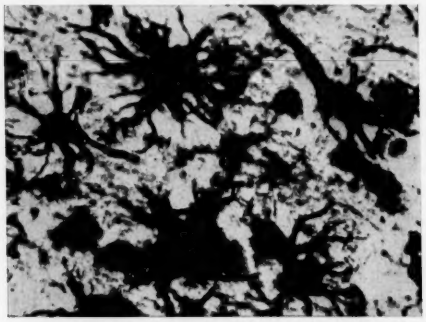


Fig. 1. Hypertrophie der Makrogliazellen in den der Verletzung benachbarten Gegenden bei Versuchstier Nr. 11. (Sublimat-Goldchlorid-Imprägnationsmethode nach RAMON Y CAJAL). Vergr. Ok. 6×, Obj. 45×

Blut wächst. Es darf angenommen werden, daß die beschriebenen Veränderungen der Makrogliazellen Folgen der toxischen Wirkung dieses chemischen Stoffes sind. Die Gliaprogressivität kann der morphologische Ausdruck einer Abwehr-Reaktion sein, durch welche die Neuroglia das Eindringen dieses toxischen Stoffes in das Zentralnervensystem zu verhindern sucht.

Diese Auffassung scheint uns auch nach Versuchen von KLAUS NIESSING wahrscheinlich, welche er mit einem anderen Ziel gemacht hat.

Anatomisches Institut der Medizinischen Hochschule, Tirgu-Mures, Rumänien. (Vorstand: Dozent Dr. TIBOR MAROS)

TIBOR MAROS, BÉLA NAGY und JOSEPH KELEMEN

Eingegangen am 3. Januar 1958

A Quantitative and Histochemical Study of Lipase Activity in the Pectoralis Major Muscle of the Bat

GEORGE and SCARIA[1a]) have reported the occurrence of a high concentration of a lipase in the *pectoralis major* muscle of the pigeon and have discussed its possible significance in long and sustained muscular activity. In another paper[1b])

Fig. 1. Photomicrograph of a transverse section of the *pectoralis major* muscle of the bat (*Rhinolophus sp.*) showing disposition of lipase

they demonstrated the lipase activity in the muscle by histochemical methods. This paper deals with a similar study of the enzyme in the *pectoralis major* muscle of the bat (*Rhinolophus* sp.) which although a mammal is a good flier.

Histochemical study of the enzyme activity was made using the Tween method of GOMORI[2]) on formalin fixed transverse sections of the frozen tissue prepared according to the method of GEORGE and SCARIA[1b]). The sections were incubated at 40° C in the medium which was buffered with a bicarbonate buffer of p_H 8·4 and contained Tween 80 (Atlas) as substrate. Fig. 1 presents the photomicrograph of a transverse section of the *pectoralis major* muscle of the bat in which two types of fibres (a broad and a narrow variety) are distinguishable. The lipase is confined to the narrow fibres as could be seen from the photograph in which the dark spots represent the brownish black deposits of lead sulphide which is the final product in the series of reactions following lipolysis by the enzyme, a condition similar to the one observed in the case of the pigeon[1b]). The control sections which were kept in boiling water for ten minutes prior to incubation did not show the characteristic precipitate. In pigeon it has been shown that the two types of fibres are distinctly different in their biochemical nature, the narrow fat loaded ones having lipase in them and the broad glycogen loaded ones having no lipase. Since in the bat the lipase is confined only to the narrow fibres it appears possible that here also a difference in the fuel content with the accompanying adaptive features such as the content of myoglobin and mitochondria too exists in the broad and narrow fibres just as in the case of the pigeon[3]).

Quantitative titrimetric determination showed a lipase value of about 11·0 for this muscle according to the definitions of GEORGE and SCARIA[1a]). This value which is higher than that of the pigeon[1a]) (lipase value 8·5) for the same muscle may be attributed to the greater activity of the animal and its nocturnal habits.

Laboratories of Histochemistry and Animal Physiology, Department of Zoology, Faculty of Science, M. S. University of Baroda, Baroda, India

J. C. GEORGE, A. K. SUSHILA (Miss) and K. S. SCARIA

Eingegangen am 3. Januar 1958

[1]) GEORGE, J. C., and K. S. SCARIA: a) J. Anim. Morph. Physiol. 3, 91 (1956). — b) Nature [London] (in press). — [2]) PEARSE, EVERSON A. G.: Histochemistry, Theoretical and Applied. London: J. & A. Churchill 1954. — [3]) GEORGE, J. C., and R. M. NAIK: Nature [London] (in press).

Beziehung des DL-Methionins zu der Anfallbereitschaft und der Wasseraufnahme bei Ratten

Nach KÜHNAU[1]) sind Aminosäuren spezifische Wirkstoffe und beeinflussen verschiedene physiologische Funktionen des Organismus. Mangel an Aminosäuren und Eiweißstoffen in der menschlichen Ernährung führt zu einer Störung des Gleichgewichtes zwischen Exzitation und Hemmung des zentralen Nervensystems[2]). Eiweißmangel in der Rattennahrung verursacht erhöhte Anfallbereitschaft gegenüber akustisch-epileptogenem Reiz bei Ratten[3]), [4]). Trotz dieser Befunde wurde die Beziehung der Aminosäuren, insbesondere von Methionin, zu den Funktionen des zentralen Nervensystems nicht eingehender untersucht. Es wurde zwar schon nachgewiesen, daß Methionin die Krampfbereitschaft von Mäusen gegen Elektrokrampf herabsetzt[5]), dieser Befund wurde jedoch weiter nicht durchgearbeitet. Wir befaßten uns daher mit dieser Frage eingehender und legen hier die ersten Ergebnisse vor.

DL-Methionin wurde im Versuch an genetisch homogenen ♀ Ratten mit genau bekannter Anfallbereitschaft gegen akustisch-epileptogenen Reiz per os verabreicht. Der Versuch sowie auch ein Vorversuch, dessen Ergebnisse wir hier nicht näher anführen, verliefen eindeutig, d.h., Methionin setzt die Anfallbereitschaft gegen akustisch-epileptogenen Reiz bei Ratten herab. An die I. Rattengruppe wurde Trinkwasser, enthaltend 0,1% Methionin, verabreicht; die ursprüngliche Anfallbereitschaft betrug 100% und fiel während des Versuches im 3. und 4. Monat auf 81% ($P > 0{,}01$; $n = 72$) ab. An die II. Rattengruppe wurde Trinkwasser, enthaltend 0,01% Methionin, verabreicht; auch hier wurde das stärkste Absinken der Anfallbereitschaft im 3. Monat beobachtet, und zwar von 100% auf 87,5%. Bei der I. Gruppe erfolgte während des 20 Wochen andauernden Versuches in 13% der Teste völliges Verschwinden der Anfälle ($P > 0{,}01$; $n = 360$). Das Auftreten von Krämpfen während der Anfälle war in beiden Versuchsgruppen gegenüber der Kontrolle erhöht ($P > 0{,}003$; I. $n = 360$; II. $n = 400$). Die Methioninverabreichung führte in allen Fällen zu starkem Absinken der Wasseraufnahme (I und II: P 0,003; $n = 40$), welches größer war bei der Gruppe, die 0,01% Methioninlösung erhalten hatte, nämlich in 20 Wochen 35%. Das Gewicht von mit der gleichen Diät wie die Kontrolltiere

gefütterten Tieren war höher, was mit früheren Befunden übereinstimmt. Bei allen Gruppen wurde beobachtet, daß das Absinken der Wasseraufnahme von einer starken Verminderung der Krämpfe während der Anfälle begleitet war.

Von der 20. Woche des Versuches angefangen, wurde zwischen der Kontroll- und der II. Versuchsgruppe ein Austausch der verabreichten Flüssigkeiten vorgenommen. Es kam daraufhin für die folgenden 20 Wochen zu einer entsprechenden Veränderung des Flüssigkeitsverbrauches. Bei der Kontrollgruppe, welche vor der Veränderung reines Wasser bekommen hatte und von da ab eine 0,01%ige Methioninlösung erhielt, trat eine Verminderung der Flüssigkeitsaufnahme ein, und zwar war die letztere in der 10. bis 20. Woche nach dem Austausch um durchschnittlich 30% niedriger als der gleichzeitige Verbrauch von reinem Wasser bei der II. Versuchsgruppe. Der Prozentsatz derjenigen Fälle, in welchen an Ratten der Kontrollgruppe — die nunmehr 0,01%ige Methioninlösung erhielt — beim Testieren kein Anfall eintrat, war gegenüber den Tieren der II. Versuchsgruppe — die jetzt reines Wasser bekamen — signifikant erhöht ($P > 0{,}05$; $n = 400$).

Für die große Bedeutung des Methionins für die Nervenfunktionen spricht, daß die Störung des Gleichgewichtes zwischen Exzitation und Hemmung des zentralen Nervensystems, welche durch Methioninsulfoximinverabreichung hervorgerufen wurde, von der Hemmung der Inkorporierung von Methionin ^{35}S in die Gehirneiweißstoffe und in die Leber[6]) begleitet wird; zugleich wird der Gehalt an freiem Methionin im Gehirn herabgesetzt[7]). Für das unterschiedliche Stoffwechselniveau des Methionins spricht, daß genetisch verschiedene Rattenstämme große Unterschiede im Inkorporationsgrad des Methionins ^{35}S in Lebergewebe aufweisen[8]). Schließlich berechtigen uns die Ergebnisse der von uns angeführten Versuche zu der Ansicht, daß DL-Methionin die Anfallbereitschaft beeinflußt und die Form der audiogenen Anfälle bei Ratten ändert. In einigen Fällen werden die Anfälle völlig zum Verschwinden gebracht. Methionin beeinflußt überdies die Wasseraufnahme stark. Wie ersichtlich spielt Methionin eine wichtige Rolle im Metabolismus des Nervensystems und benachbarter Organe, und dessen Mangel, hervorgerufen durch innere oder äußere Faktoren, führt zu der Störung des Gleichgewichtes zwischen Exzitation und Hemmung des Nervensystems.

Physiologisches Institut der Tschechoslovakischen Akademie der Wissenschaften, Prag 6, Na cvičišti 2 (Tschechoslovakei)

F. Horák und J. Koloušek

Eingegangen am 28. Dezember 1957

[1]) Kühnau, J.: Angew. Chem. **61**, 357 (1949). — [2]) Bansi, H. W., u. L. Ludwig: Die Aminosäuren und ihre Bedeutung für Ernährung und Therapie, S. 46. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1951. — [3]) Faltová, E., O. Poupa u. Z. Servit: Českoslov. fysiologie **4**, 10 (1955). — [4]) Servit, Z., u. E. Faltová: 4. National Congr. of Czechoslovak Physiologists, Pharmacologists and Biochemists, 1956. — [5]) Lodin, Z., u. J. Koloušek: In Druck. — [6]) Koloušek, J., u. Z. Lodin: In Druck. — [7]) Koloušek, J.: In Druck. — [8]) Rutman, R., E. Dempster u. H. Tarver: J. of Biol. Chem. **177**, 491 (1949).

Über Digitoxin-Metaboliten bei der Ratte

In einer kürzlichen Veröffentlichung berichten Brown, Wright und Okita[1]), daß sie im Harn der Ratte und des Menschen nach Anwendung von Digitoxin einen Metaboliten „G" finden, welcher mit Digoxin identisch ist. In einer vorangehenden Arbeit[2]) hatte die gleiche Forschergruppe diesen Metaboliten in keinem der untersuchten Organe der Ratte

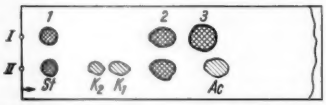


Fig. 1. Papierchromatogramm von Standardsubstanzen (I) mit Digoxin (1), Digitoxin (2) und Digitoxigenin (3) und eines Dickdarm-Extraktes (II) 24 Std nach i.v. Injektion von Digitoxin [System Xylol-Methyläthylketon (1:1)/Formamid]

beobachten können, so daß es sich danach um ein reines Ausscheidungsprodukt zu handeln schien. Diese Mitteilungen veranlassen dazu, über die seit Anfang 1957 in diesem Labor laufenden Untersuchungen zum gleichen Thema[3]), [4]) zu berichten, bei denen der digoxingleiche Metabolit auch in einer Reihe von Organen nachgewiesen wurde.

Die Analysen erstreckten sich auf die Gewebe und Ausscheidungen von je 10 bzw. 16 Ratten, welche 12 oder 24 Std zuvor 5,0 µg oder 2,5 µg Digitoxin/g intravenös erhalten hatten. Das nach Isolierung[4]) erhaltene Steroidmaterial wurde papierchromatographisch in den Systemen Xylol- oder Benzol-Methyläthylketon (1:1)/Formamid und Chloroform-Tetrahydrofuran-Formamid (50:50:6,5)/Formamid untersucht. Dabei wurde eine Reihe von Metaboliten gefunden, von denen die wichtigsten in Tabelle 1 und Fig. 1 aufgenommen sind. —

Tabelle 1. *Verteilung von Digitoxin-Metaboliten bei der Ratte (s. Text)*

In Gehirn, Lunge, Nebenniere und Ovar wurden keine Metaboliten gefunden.

Untersuchungsobjekte	Metaboliten			
	St	K_1	K_2	Ac
Blut	+	(+)	+	ø
Dickdarm*)	++	+	+	+
Dünndarm*)	++	(+)	+	+
Herz	+	(+)	+	ø
Kot	+	ø	ø	ø
Leber	+	(+)	+	ø
Magen*)	+	(+)	+	ø
Milz	+	ø	ø	ø
Muskel	+	ø	ø	ø
Niere	(+)	ø	(+)	ø
Urin	++	(+)	+	ø

*) Mit Inhalt.

Nach Behandeln der Chromatogramme mit Trichloressigsäure-Chloramin oder Antimontrichlorid fluoreszierten die Substanzen mit einer Ausnahme sämtlich wie Digitoxin leuchtend gelb bzw. dunkelrot, so daß also bei ihnen der Steroidkern unverändert geblieben war. Die vom Digitoxin abweichende, mehr oder minder große Polarität hatten sie vermutlich durch Konjugation (K_1 und K_2) oder durch Acylierung (Ac) erhalten. Der Metabolit Ac konnte bei fraktionierter Adsorption an Aluminiumoxyd leicht von Digitoxigenin unterschieden werden, das selbst niemals gefunden wurde. — Der als St (Steroidkern-Derivat) bezeichnete Metabolit fluoreszierte dagegen wie Digoxin in verschiedenen Nuancen blau und wanderte außerdem in den drei genannten Systemen wie Digoxin. Diese Substanz dürfte nach allem mit Digoxin und danach auch mit dem Metaboliten „G" von Brown et al.[1]), [2]) identisch sein.

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, ist dieser digoxingleiche Metabolit des Digitoxins auch im Herzen der Ratte zu finden. Im Zusammenhang mit dessen Beobachtung im menschlichen Harn[1]) ist zu schließen, daß Digoxin auch beim Menschen unter Digitoxin-Behandlung im Herzmuskel auftritt. Der digoxingleiche Metabolit dürfte daher an der therapeutischen Wirkung des Digitoxins zumindest beteiligt sein. — 12 bis 24 Std nach Digitoxin-Injektion hatte sich der Metabolit St vor allem in den Ausscheidungsorganen und Ausscheidungen angereichert. Während im Kot etwa gleiche Mengen wie Digitoxin gefunden wurden, überwog im Harn sogar der Anteil dieses Derivats. Das wenig polare Digitoxin kann offenbar infolge laufender Rückresorption im Dickdarm[4]) und in den Nierentubulis nur zu einem geringen Umfang in Kot und Harn erscheinen. Der begrenzende Faktor für die Ausscheidung ist nach allem die Umsetzung des Digitoxins zu stärker polaren Derivaten wie Digoxin, welche keiner Rückresorption unterliegen. Dieser Schluß liefert eine plausible Erklärung für die ausgeprägte Kumulationsneigung des Digitoxins.

Institut für Medizin und Biologie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Arbeitsbereich Biochemie, Berlin-Buch.

Kurt Repke

Eingegangen am 30. Dezember 1957

[1]) Brown, B. T., S. E. Wright u. G. T. Okita: Nature [London] **180**, 607 (1957). — [2]) Brown, B. T., E. E. Shepheard u. S. E. Wright: J. Pharmacol. Exp. Therap. **118**, 39 (1956). — [3]) Vorträge am 14. 6. 57 auf der 23. Tagg. der Dtsch. Pharmakol. Ges. in Freiburg und am 29. 11. 57 auf einem öffentlichen Colloquium des Instituts für Medizin und Biologie in Berlin-Buch. — [4]) Repke, K.: Arch. exp. Path. u. Pharmakol. (im Druck).

Zum Einfluß von Vitamin A und E auf die Atherosklerose

Es ist bekannt, daß durch hohe Vitamin D-Gaben bei Albinoratten (etwa 50 und mehr IE Vitamin D täglich) Sklerose der Gefäße erzielt werden kann. Es werden dabei typische Veränderungen ausgelöst, die auch für die mensch-

liche Atherosklerose charakteristisch sind. STEPP-KÜHNAU-SCHROEDER (1957) sprechen von einer Hypercholesterinämie, von einer Lipoideinlagerung in die Arterienwand und sagen, daß die Aorta von Tieren, die längere Zeit mit subletalen Vitamin D-Mengen behandelt wurden, Veränderungen aufzeigt, die der fortgeschrittenen Atherosklerose des Menschen gleichen.

Wir prüften in mehreren Versuchsreihen an Albinoratten die Wirkung des Vitamins E und die Wirkung der Kombination Vitamin A + E auf die durch Vitamin D experimentell erzeugten Kalkablagerungen im mesenchymalen Gewebe. Bekanntlich erfolgen neben den Veränderungen in den Arterien und Kapillaren auch Kalkablagerungen im Knorpelgewebe. Am deutlichsten kann man diese Calciumeinlagerungen in den Trachealringknorpeln bei der Albinoratte beobachten (GEBAUER-LYHS 1956). Während WEITZEL und Mitarbeiter (1955) mit Geflügel, und zwar mit alten Tieren arbeiteten und die vom Säugetier wesentlich abweichenden physiologischen und anatomischen Verhältnisse in ihren Schlußfolgerungen mit in Rechnung stellen mußten, konnten wir infolge der Verwendung von Albinoratten als Versuchstier und durch Einführung einer experimentell gesetzten Hypervitaminose D weit günstigere Vergleichsbedingungen mit der Atherosklerose des Menschen schaffen.

Nach unseren Versuchen werden durch eine gemeinsame Verabreichung von Vitamin A + E bei *jungen* Albinoratten die Kalkablagerungen im Knorpelgewebe *vermindert*. Bei *älteren* Tieren, die eine Beeinträchtigung ihres Kalkstoffwechsels 6 Wochen vorher erfahren hatten, wird durch Vitamin A + E die Kalkablagerung im Knorpelgewebe *vermehrt*. Durch alleinige Gaben von Vitamin E treten keine signifikanten Veränderungen im Knorpelgewebe auf. Aus diesen Versuchen kann mit Vorbehalt der Schluß gezogen werden, daß auch andere Veränderungen am mesenchymalen Gewebe, z. B. an den Gefäßen, die durch hohe Vitamin D-Gaben in der Form von atherosklerotischen Einlagerungen erzeugt werden, eine ähnliche Beeinflussung durch Vitamin A + E erfahren. Dieser Schluß ist umso berechtigter, da auch in den Gefäßen durch hohe Vitamin D-Gaben Kalkablagerungen auftreten. Die unterschiedliche Wirkung der Vitamingaben bei älteren und jüngeren Tieren läßt einen ähnlichen Effekt erkennen, wie ihn HEINSEN (1951) als regulierenden Einfluß in bezug auf den Grundumsatz bei Störungen des Hormonhaushaltes für Vitamin E angibt.

Auch BEJDL und CZECH (1956) haben durch Beeinflussung der Lösungsbedingungen des Cholesterins eine Veränderung der Einlagerungen von Calciumsalzen in den Gefäßen und der schwerwiegenden Wandschäden erreicht.

Der Nachweis der Ab- bzw. der Zunahme der Lipoidplaques, der Cholesterin-Ablagerungen durch Vitamin A + E ist in weiteren Versuchen erst zu bringen. Unsere Versuchsanordnung und die Hinweise auf die Beeinflussung des Kalkstoffwechsels durch Vitamin A + E sollen Anregungen geben, in dieser Richtung weiter zu forschen.

Potsdam-Rehbrücke, Institut für Ernährung der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin
HANS GEBAUER

Eingegangen am 23. Dezember 1957

Diploide Dryopteris austriaca in Deutschland

Die in Deutschland vorkommende Dryopteris austriaca (JACQ.) Woynar ssp. dilatata (HOFFM.) SCHINZ et THELL. ist, soweit bisher bekannt war, tetraploid (4n = 164). In Skandinavien, in der Schweiz, in England, Nordamerika und Grönland wurde auch die diploide Form (2n = 82) gefunden[1]). Im Schwarzwald (Feldberggebiet in der Nähe der Zastlerhütte) fand ich am 2. 8. 56 in etwa 1200 m Meereshöhe 3 Pflanzen von D. austriaca ssp. dilatata, die sich auf Grund der Größenverhältnisse von Sporen und Blattzellen, vor allem aber auf Grund von Chromosomenzählungen als diploid erwiesen (Fig. 1). Weitaus die meisten Exemplare von D. austriaca ssp. dilatata, die ich im genannten Gebiet antraf, waren wie gewöhnlich tetraploid.

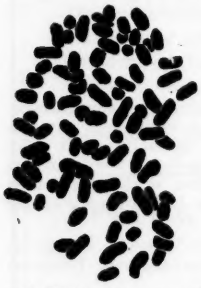


Fig. 1. Äquatorialplatte aus einer Wurzelspitze nach Oxychinolinbehandlung. 82 Chromosomen

Die von einer dieser diploiden Pflanzen im vergangenen Sommer geernteten Sporen lieferten Prothallien, die zur Zeit zu Kreuzungsversuchen benutzt werden, nachdem solche mit der tetraploiden Form wiederholt fehlgeschlagen waren.

Marburg a. d. Lahn, Hans-Sachs-Str. 9
WALTER DÖPP

Eingegangen am 7. Januar 1958

[1]) MANTON, IRENE: Problems of cytology and evolution in the Pteridophyta. Cambridge 1950. — Species studies in the British Flora 1955, S. 90.

A Preliminary Meiotic Study in Citrus Assamensis — a Structural Hybrid

The members belonging to genus Citrus hybridize among themselves very easily. This has resulted in a large number of naturally occurring hybrids[2]),[3]). Even when propagated through seeds, due to vegetative embryos, these hybrids breed true to their type.

The species under investigation was reported by DUTTA and BHATTACHARYA from Assam. The original herbarium submitted by them to Kew gardens (Surry), was identified as a possible variety of Citrus hystrix D.C. on the basis of certain characters of leaf and androecium. But on various other considerations DUTTA and BHATTACHARYA raise it to specific rank. Its meiotic studies reveal protoplasmic connections between the pollen mothercells. At metaphase univalents, bivalents and associations of three and four chromosomes are fairly common. This presumably is the first record of regular association of more than two chromosomes in a diploid species of Citrus. The authors have also studied some sixteen members belonging to this genus but none of them show association of more than two chromosomes. These groups of three or four chromosomes generally form rings or chains, but a single case of *Y* shaped association was also observed (fig. 1). The maximum number of such associations in any single pollen mother cell is generally two. Sometimes there may be all bivalents or varying proportions of univalents and bivalents.

Fig. 1. Chain and Y shaped association of three chromosomes

Anaphase is irregular owing to the presence of univalents and rings and chains. The univalents may divide in first or second division. The chromatin bridges were also observed in certain cases. Lagging chromosomes are found to be common in both metaphases. As a result of univalent formation and unequal disjunction of rings and chains the first telophase plates include numbers and also cases in which certain chromosomes lie outside both plates and form independent nuclei. Second division is also irregular and more than four nuclei may be seen in telophase. The pollen fertility is 55%.

The protoplasmic connections between the pollen mother cells are being recorded for the first time in this genus. This species appears to be a structural hybrid wherein it is found that though it is a deploid species it shows associations of more than two chromosomes resulting in formation of rings and chains.

The detailed cytological studies will be published elsewhere.

The authors are thankful to Prof. Dr. R. K. SAKSENA for providing the laboratory facilities and to Prof. HAYES of Naini Agricultural Institute for supplying the material.

Botany Department, Allahabad University, Allahabad, India
S. P. NAITHANI and S. S. RAGHUVANSHI

Eingegangen am 1. Juli 1957

[1]) DUTTA, S., and S. C. BHATTACHARYA: Indian J. Hort. 1951 (Sept.). — [2]) JANAKI AMMAL, E. K.: Current Sci. 22, 178 (1953). — [3]) SWINGLE, W. T.: Citrus Industry 1, 388 (1946).

Einfluß der Gibberelline auf die Tageslängenabhängigkeit der Samenkeimung von Kalanchoë*)

Die fördernde Wirkung der Gibberelline auf das Wachstum der höheren Pflanzen beginnt bereits bei der Keimung[1]),[2]). Im besonderen ermöglichen sie lichtbedürftigen Samen von

Lactuca scariola[3]), Lactuca sativa[4]) und Arabidopsis thaliana[5]) die Keimung im Dunkeln. Nach unseren Untersuchungen sind auch die Samen von Kalanchoë bloßfeldiana obligatorische Lichtkeimer. Der Keimprozentsatz ist abhängig von der Dauer der täglichen Lichtzeit (Fig. 1, untere Kurve). Die Keimung beginnt erst oberhalb einer kritischen Tageslänge, steigt mit zunehmenden Lichtzeiten rasch an und erreicht einen Maximalwert, der auch im Dauerlicht beibehalten wird. Im Gegensatz zu den oben genannten Arten vermögen Gibberelline[6]) (bis 100 mg/Liter) im Dunkeln keine Keimung hervorzurufen. Sie steigern aber die Keimbereitschaft, erniedrigen

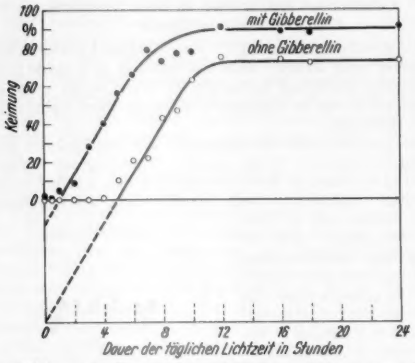


Fig. 1. Wirkung der Tageslänge auf die Samenkeimung von Kalanchoë ohne und mit Gibberellin (10 mg/Liter). 1000 Lux. 25° C

dadurch die kritische Tageslänge und erhöhen die Keimprozente in allen darüberliegenden Lichtzeiten (Fig. 1, obere Kurve). Sie üben demnach einen zusätzlichen Einfluß aus, der über einen „Ersatz" des Lichtes (Fluoreszenzröhren) hinausgeht. Eine ausführlichere Darstellung unserer Ergebnisse erfolgt im Biologischen Zentralblatt.

Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Göttingen, Pflanzenphysiologisches Institut der Universität

R. Bünsow und K. v. Bredow

Eingegangen am 18. Dezember 1957

*) Herrn Prof. R. Harder zum 70. Geburtstag am 21. März 1958.

[1]) Stowe, B. B., u. T. Yamaki: Annu. Rev. Plant Physiol. **8**, 181 (1957). — [2]) Merck & Co.: Gibrel, a progress report. Rahway 1957. — [3]) Lona, F.: L'Ateneo Parmense **27**, 1 (1956). — [4]) Kahn, A., J. A. Goss u. D. E. Smith: Science (Lancaster, Pa.) **125**, 645 (1957). [5]) Kribben, F. J.: Naturwiss. **44**, 313 (1957). — [6]) Ein Gemisch aus Gibberellinsäure und Gibberellin A_1, für dessen freundliche Überlassung wir Herrn Dr. F. H. Stodola, Peoria, Ill., USA, zu besonderem Dank verpflichtet sind.

Zur metabolischen Verschiedenheit von Tierhypnose, Ruheschlaf, Kältestarre und Winterstarre

Die verschiedenen Formen der motorischen Inaktivität weisen trotz einer beträchtlichen phänomenologischen Ähnlichkeit in ihrer metabolischen Grundlage gewisse, manchmal sogar signifikante Unterschiede auf. Zu solchen Ruhezuständen gehören außer der Tierhypnose auch der natürliche oder Ruheschlaf, die Kälte- und die Winterstarre[1]), [2]). Da sich die Konzentration des Gehirnglykogens bei homoiothermen Vertebraten in Abhängigkeit vom Verhalten ändert[3]), [4]), erachteten wir es für zweckmäßig, festzustellen, ob es sich ebenso auch bei poikilothermen Tieren verhält und ob dieser Indikator des Polysaccharidstoffwechsels zu jenen Stoffen gehört, durch die sich die erwähnten Ruhezustände innerlich von einander unterscheiden oder ähneln.

Die Versuche wurden Ende März an Eidechsen (Lacerta viridis) durchgeführt. Die in der Winterstarre befindlichen Tiere wurden nach dem Einfangen in einem auf 8° C gekühlten Raum gehalten. Die Kältestarre wurde durch künstliche Abkühlung der Eidechsen hervorgerufen, und zwar durch Einbringung der bei einer Raumtemperatur von 22° C lebenden Tiere in einen Raum mit 3° C. Die Bestimmung der Glykogenkonzentration erfolgte, sobald die Rektaltemperatur auf 16 bzw. auf 11 und 8° C gesunken war. Auch die Tiere der anderen Gruppen einschließlich der Kontrollen lebten bei einer Außentemperatur von 22° C. Die Tierhypnose wurde mit der bereits früher beschriebenen Methode ausgelöst[5]). Die Tötung der Tiere wurde durch Dekapitation in flüssige Luft, die Glykogenbestimmung für das ganze Gehirn nach der Kerrschen Methode[6]), aber die der reduzierenden Substanzen nach Nelson[7]) vorgenommen.

Tabelle 1. *Konzentration des Gehirnglykogens der Eidechsen bei verschiedenen Ruhezuständen*

	Erscheinung*)	n	Glykogen (mg-%)
1	Tierhypnose (in der 1. Minute)	9	301,1 ± 19,1
2	(in der 3. Minute)	8	317,4 ± 11,6
3	(in der 15. Minute)	9	289,7 ± 12,3
4	Ruheschlaf	8	277,5 ± 11,8
5	Winterstarre.	10	395,0 ± 16,9
6	Kältestarre (bei 8° C)	9	357,2 ± 12,2
7	(bei 11° C)	9	348,6 ± 15,8
8	(bei 16° C)	9	302,4 ± 8,3

*) Wachzustand (Kontrollserie): 236,9 ± 10,4 ($n = 11$). 1:5, 1:6, 2:4, 2:5, 2:6, 3:5, 3:6, 3:7, 4:5, 4:6, 4:7, 5:8, 6:8, 7:8 ist statistisch signifikant.

Die Tabelle 1 zeigt, daß sämtliche zentralen Hemmungszustände die Konzentration des Gehirnglykogens gegenüber den Kontrollen signifikant erhöhen, aber daß dieser Effekt bei der Tierhypnose und dem Ruheschlaf einerseits und bei Winter- und Kältestarre (8 und 11° C) andererseits verschieden ist.

Physiologisches Institut der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften, Prag (Tschechoslowakei)

Domin Svorad

Eingegangen am 24. Dezember 1957

[1]) Eisentraut, M.: Der Winterschlaf mit seinen ökologischen und physiologischen Begleiterscheinungen. Jena 1956. — [2]) Precht, H., J. Christophersen u. H. Hensel: Temperatur und Leben. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — [3]) Chance, M. R. A.: J. Exp. Biol. **30**, 468 (1953). — [4]) Palladine, A. V.: In 3ème Congr. Internat. de Biochimie (Rapports). Bruxelles 1955. — [5]) Svorad, D.: Science [Lancaster, Pa.] **125**, 156 (1957). — A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat. [Chicago] **77**, 533 (1957). — [6]) Kerr, S. E.: J. Biol. Chem. **116**, 1 (1936). — [7]) Nelson, N.: J. Biol. Chem. **153**, 375 (1944).

Besprechungen

Brügel, Werner: Einführung in die Ultrarotspektroskopie. Zweite, neu bearbeitete Aufl. Darmstadt: Dietrich Steinkopff 1957. Gr.-8°. XII, 404 S., 166 Abb. u. 35 Tab. Geb. DM 52.—.

Ein Buch, dessen 1. Auflage wie bei dem vorliegenden innerhalb von 3 Jahren vergriffen worden ist, hat allein mit dieser Tatsache schon seinen Wert und seine Lebensberechtigung und wohl auch die richtige Wahl des Zeitpunktes seines Erscheinens bewiesen. Es bleibt daher nur übrig, einen Vergleich zwischen der 2. und der 1. Auflage durchzuführen. Der Autor hat sich bemüht, wichtiges neues Material in den Text einzuarbeiten. So sind die Kapitel „Apparatives" und „Methoden der praktischen Ultrarotspektroskopie" angewachsen. Auch das Kapitel „Ergebnisse und Anwendungen" ist umfangreicher geworden, obgleich ein Spezialabschnitt über „Ausgewählte einfache Moleküle" weggelassen wurde und im übrigen auf die in den letzten Jahren stark ausgebauten anderweitigen „Dokumentationen" der Ultrarotspektroskopie verwiesen wurde.

Es besteht kein Zweifel, daß sich auch diese 2. Auflage als zuverlässiges Einführungs- und Nachschlagewerk bewähren wird.

M. Czerny (Frankfurt a. Main)

Herausgeber und verantwortlicher Redakteur: Professor Dr. Ernst Lamla, Göttingen. — Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin W. 35, Reichpietschufer 20. — Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg. — Printed in Germany

Soeben erschien:

Mikrowellen-Meßtechnik

Von

Dr. Friedrich J. Tischer

Assoc. Professor der Ohio State University

(Technische Physik in Einzeldarstellungen. Herausgegeben von **W. Meissner.** Band XII)

Mit 257 Abbildungen. XI, 310 Seiten Gr.-8°. 1958. Ganzleinen DM 54.—

Inhaltsübersicht: **Einleitung.** Arten der Mikrowellenmessungen. Meßgrößen und Maßsystem. Schaltbilder und Terminologie. — **Frequenzmessung.** Orientierungs-Frequenzmesser. Die Genauigkeit der direkten Wellenlängenmessung. Präzisions-Frequenzmesser mit Hohlraumkreisen. Zylindrische Hohlraum-Frequenzmesser. Überlagerungs-Frequenzmesser. Frequenzdeviations-Meßgeräte. Frequenzstabilisierung von Mikrowellen-Oszillatoren. Mikrowellen-Spektroskopie. Spektralanalyse. — **Leistungsmessung.** Kalorimetrische Leistungsmessung. Thermische Meßmethoden für kleine Leistungen. Durchgangs-Leistungsmesser. Leistungsmessung bei Impulsbetrieb. Anzeige und Vergleich extrem kleiner Leistungen. — **Anpassungs- und Impedanzmessung.** Grundlagen und Meßgrößen. Impedanzbestimmung mittels Strom-Spannungsmessung. Meßmethode mit Hilfe der Meßleitung. Anpassungsmessung mittels fester Sonden. Drehbare Hohlleitersonde. Richtkoppler. Anpassungskomparatoren. — **Abschlußelemente.** Angepaßte Leitungsabschlüsse. Abschlußelemente mit verschiebbarem Kurzschluß. — **Durchgangselemente.** Charakteristische Meßgrößen und ihre Beziehungen. Meßmethoden. Durchgangselemente mit Verlusten. Messung der Daten von Filtern. Einstellbare Anpassungs- und Impedanztransformatoren. Phasendrehglieder. Dämpfungsglieder. Durchgangselemente mit Ferriten. — **Messung des Gütewertes von Hohlraumkreisen.** Definition der Gütewerte und physikalische Zusammenhänge. Hohlraumkreis als Abschlußelement. Hohlraumkreis in der Schaltung als Durchgangselement. Hohlraumkreis als Leitungsdiskontinuität. Zur Genauigkeit der Gütewertmessung. — **Materialmessung.** Materialkonstanten und ihre Bestimmung. Wellenausbreitung und elektrische Materialkonstanten in Leitungen. Reflexion an Dielektrikum-Grenzflächen in Leitungen. Messung an Dielektrika. Anpassungstransformator für Materialmessungen. Materialmessung in Hohlraumkreisen. Messung der Eigenschaften ferromagnetischer Materialien. Leitfähigkeitsmessung. Materialkonstanten einiger Dielektrika und Leiter. — **Antennenmessung.** Antennen, ihre Eigenschaften und charakteristischen Daten. Gewinnfaktor und effektive Antennenfläche. Das Strahlungsdiagramm und seine Auswertung. Gewinnfaktoren und Absorptionsflächen üblicher Antennen. Messung der Daten von Antennen. — **Feldstärke- und Feldverteilungsmessung.** Feldstärkemessung mittels Sonden. Messung der Rückwirkung von Probekörpern. Bestimmung der Feldverteilung mit Hilfe von Analogienetzen. — **Rauschmessung.** Rauschursachen, Meßgrößen und Beziehungen. Rauschbeiträge verschiedener Mikrowellenbauteile. Rauschquellen. Rauschmessung an Verstärkern und Empfängern. — **Namenverzeichnis.** — **Sachverzeichnis.**

Aus dem Vorwort:

Die Mikrowellentechnik ist eines der Fachgebiete, auf welchen in den letzten Jahren Fortschritte von außerordentlicher technischer und wirtschaftlicher Bedeutung erzielt wurden. Zu dieser Entwicklung hat die Mikrowellen-Meßtechnik wesentlich beigetragen. Diese Meßtechnik hat heute einen Stand erreicht, der es gestattet, die Meßverfahren und Meßgeräte in einer wohl weitgehend endgültigen Übersicht zu beschreiben.

Die vorliegende Monographie soll, wie alle anderen Bücher der Sammlung, keine Einführung für Anfänger sein. Sie will vielmehr dem auf dem Gebiet der Mikrowellen Arbeitenden seine Tätigkeit erleichtern. Sie soll dem Leser eine möglichst vollständige Darstellung der Mikrowellen-Meßtechnik und ihrer theoretischen Grundlagen bieten, so daß ihm viel Mühe und Nachschlagen in Einzelarbeiten abgenommen wird. In der Darstellung sind Fehlerbetrachtungen, Methoden der Fehlervermeidung und fortgeschrittene Meßmethoden eingeschlossen.

Die Ausführlichkeit wurde so gewählt, daß mit den vermittelten Erkenntnissen die Vielzahl der vorkommenden Messungen unter den verschiedenartigen Versuchsbedingungen mit Verständnis durchgeführt werden können. Bei der Ableitung der zu benützenden Gleichungen und Formeln war es notwendig, die theoretischen Grundlagen vielfach vorauszusetzen, so daß der Benutzer unter Umständen sich über sie an Hand der am Ende der Einführung angeführten Literatur informieren muß. Andererseits erschien es notwendig, manches zu bringen, was nicht direkt zur Meßtechnik selbst gehört, um die Verständlichkeit der Darstellung zu erhöhen.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

J. F. BERGMANN / MÜNCHEN

Die physikalischen und chemischen Grundlagen der Glasfabrikation

Von **Hermann Salmang**, o. Professor em. der Technischen Hochschule Aachen.
Mit 115 Abbildungen. VII, 354 Seiten Gr.-8°. 1957. Ganzleinen DM 33.—

Inhaltsübersicht: **Der glasige Zustand.** Definition der Gläser und ihre Stellung im Periodischen System. Die elektronischen Ursachen des glasischen Zustandes. Kristallchemische Auffassung der Glasstruktur. Vorgänge bei der Zertrümmerung der Struktur. Untersuchungen des glasigen Zustandes an Hand der Änderung der Eigenschaften bei verschiedenen Temperaturen. Untersuchungen über die Glasstruktur mittels optischer Methoden. Der Säurecharakter der Gläser. Kieselglas (Struktur). Borsäuregläser (Struktur). Bindung anderer Glasbestandteile. — **Die Entglasung.** — **Zusammensetzung und Eigenschaften.** — **Das Schmelzen des Glases.** Die Reaktionen im Gemenge. Thermochemie. Oberflächenspannung. Entfärbung. Läuterung. Glasströmungen. Einstrahlung von Wärme ins Glas. Viskosität. — **Die Kühlung.** — **Die Eigenschaften der Gläser.** Die Oberfläche des Glases. Die Dichte. Die Wärmeausdehnung. Festigkeit. Die Elektrolyse des Glases. Die dielektrischen Eigenschaften der Gläser. Kieselglas (Eigenschaften). Optisches Glas. Die Lichtdurchlässigkeit von Glas. Trübgläser. — **Glasfasern.** — **Schleifen.** — **Polieren.** — **Metallisieren.** — **Namenverzeichnis.** — **Sachverzeichnis.**

Dieses Buch bildet eine Brücke zwischen der modernen Physik und Chemie zu der Technologie des Glases. Daher werden die modernen Anschauungen möglichst weitgehend zur Deutung der oft so verwickelten Eigenschaften dieses Werkstoffes, den man nicht mit Unrecht den „undurchsichtigsten" aller Stoffe genannt hat, herangezogen. Immer wird versucht, diese Brücke gut begehbar zu machen, d.h. verständliche Wissenschaft zu bieten. Deshalb werden alle wichtigen Vorgänge und Eigenschaften durch Tabellen und Zeichnungen eingehend beschrieben und erläutert. Besonderer Wert wurde auf eingehende Literaturzitate und ein ausgebreitetes Namen- und Sachverzeichnis gelegt, um den Gebrauch des Buches zu erleichtern.

Seith und Ruthardt, Chemische Spektralanalyse

Eine Anleitung zur Erlernung und Ausführung von Emissions-Spektralanalysen. Fünfte, neu bearbeitete Auflage, von Professor **Walter Rollwagen**, Vorstand des II. Physikalischen Institutes der Universität München. (Anleitungen für die chemische Laboratoriumspraxis. Hrsg. v. **H. Mayer-Kaupp.** Erster Band). Mit 80 Abbildungen im Text und 1 Tafel. VIII, 162 Seiten 8°. 1958. Steif geheftet DM 26.—

Inhaltsübersicht: Vorwort zur fünften Auflage. Vorwort des Bearbeiters der fünften Auflage. Einleitung. — Erster Abschnitt: **Theoretische und experimentelle Vorbereitung.** 1. Allgemeine Grundlagen: Die Lichtemission der Atome. Die Farbzerlegung des Lichts. Die Empfänger. Die Lichtführung in optischen Anordnungen. Anregungsarten. 2. Experimentelle Grundlagen: Das Arbeiten mit dem Spektralapparat. Das Arbeiten mit dem Projektor. Spektren und letzte Linien. Das Arbeiten mit dem Photometer. Die photographische Platte. Intensitätsverhältnisse von Spektrallinien. — Zweiter Abschnitt: **Analytischer Teil.** 3. Zusammenfassende Einführung in die Emissionsspektralanalyse. 4. Die qualitative Analyse 5. Halbquantitative Analyse. 6. Die quantitative Analyse. 7. Ergänzungen. 8. Ausblick. — Verzeichnis einiger Bücher und Tabellen. — Spezialausdrücke zur Spektralanalyse. — Sachverzeichnis. — Tafel der Spektren der wichtigsten Elemente.

Für die 5. Auflage dieser beliebten Anleitung sind vor allem die Abschnitte, die sich mit Methodischem und mit der Wartung und Bedienung der Apparate befassen, neu geschrieben worden. Da nach dem viel zu frühen Tod von Prof. W. Seith für die Neubearbeitung wieder ein Verfasser gewonnen wurde, der die Emissionsspektralanalyse aus vielen Jahren eigener Praxis kennt, konnte die Absicht des Herausgebers „technische Kleinigkeiten zu bringen, für die der Anfänger das meiste Lehrgeld zahlen muß und die auch den Fortgeschrittenen oft genug ärgern" noch verstärkt verwirklicht werden. Die apparativen Entwicklungen des vergangenen Jahrzehnts sind weitgehend berücksichtigt. Eine völlige Neugliederung des Buches kommt den Bedürfnissen der Kreise entgegen, die Spektralanalyse als Hilfsmittel für ihre Arbeit schnell, aber sorgfältig erlernen wollen, ohne die physikalischen Grundlagen systematisch verarbeiten zu müssen. Der Band beschränkt sich auf die Emissions-Spektralanalyse.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG